

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*



**FUNDACION UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
Facultad de Medicina**

EDICIÓN ESPECIAL

- FACULTAD DE MEDICINA: ACREDITACIÓN DE ALTA CALIDAD
- 35 AÑOS DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
- 1er ENCUENTRO NACIONAL DE SEMILLEROS DE INVESTIGACIÓN

ACREDITACIÓN DE ALTA CALIDAD FACULTAD DE MEDICINA

Sergio A. Parra D. MD*

El 8 de agosto de 2012 mediante Resolución No. 9158 del Ministerio de Educación Nacional, el programa de medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud recibió acreditación de alta calidad por un período de cuatro años. Este reconocimiento nos llena de orgullo y nos sitúa en la élite de los programas de medicina de nuestro país. Recogimos así el fruto de un proceso serio de autoevaluación que comprometió el liderazgo de la decanatura bajo la guía de la oficina de aseguramiento de la calidad, el apoyo irrestricto del Consejo Superior y la participación de la comunidad académica en general. Se asumió de manera integral la evaluación de cada una de las características y factores exigidos por el CNA con el propósito de identificar fortalezas, debilidades y plantear planes de mejora que llevaran al programa de medicina a ser reconocido como uno de alta calidad.

Este proceso se inició en el período 2006-2008 cuando se presentó a consideración del CNA el programa en primera instancia, de donde surgieron las siguientes recomendaciones:

- Mantener las fortalezas para la formación de los estudiantes del programa logradas en las áreas clínicas.
- Fortalecer la planta docente mediante la vinculación de un mayor número de profesores de tiempo completo y medio tiempo e incrementar los niveles de formación de maestría y doctorado.
- Intensificar el desarrollo de la investigación y su incorporación en los procesos de enseñanza aprendizaje del programa; propender por un ma-



yor equilibrio en la asignación de tiempos a los profesores para la realización de las funciones de docencia, investigación y proyección social, estimular la creación y consolidación de grupos y semilleros de investigación.

- Incrementar la producción académica de los profesores y su difusión en medios indexados.
- Propender por la cualificación permanente, profesional y pedagógica, del cuerpo docente.
- Intensificar el componente de internacionalización en el desarrollo del programa.
- Dar mayor impulso al uso de lenguas extranjeras en el desarrollo de las actividades lectivas del programa.
- Mantener la dinámica en el desarrollo de los planes de acción para el fortalecimiento de la institución y del programa.

Durante el período 2008-2010 se realizaron las siguientes acciones en respuesta a las recomendaciones antes enunciadas:

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

- Contratación directa del 60% de la planta docente y el 40% a través de sociedades.
- Vinculación del 10% de tiempo completo, 80% medio tiempo y tiempo parcial y el 10% hora cátedra.
- Del 100% de la planta docente, el 48.3 % se contrató por período anual.
- Se implementó el Centro de Idiomas con cuatro niveles de inglés y con el PET como modelo de evaluación reconocido a nivel internacional.
- Se identificaron y reconocieron 22 grupos de investigación con sus respectivas líneas y publicaciones, dependientes de la Facultad de Medicina.
- Se implementaron el manual de incentivo docente y el reglamento de becas y patrocinios para capacitación docente.
- Se abrió la oficina de Internacionalización para fomentar la movilidad de docentes, estudiantes y la vinculación a redes de apoyo.
- Se ofreció el diplomado en docencia universitaria para el área de la salud, el cual fue tomado en forma masiva por nuestro cuerpo profesoral.

Una vez instauradas estas recomendaciones se diseñó un modelo de autoevaluación basado en los siguientes aspectos:

- Análisis de los referentes institucionales y disciplinares.
- Estructura del modelo de ocho factores y 48 características.
- Ponderación de cada una de las características.
- Recolección de la información de evaluación a estudiantes, profesores, empleadores, administrativos y egresados.
- Análisis de la información.

- Elaboración del informe.
- Calificación.
- Propuestas de mejoramiento.

Este proceso se plasmó en un documento maestro que con sus respectivos anexos se envió el 11 de octubre de 2011 al CNA.

Los días 15, 16 y 17 de febrero de 2012 se recibió la visita de los doctores Liliana Arias y Francisco Henao, evaluadores externos quienes conceptúan: *“El programa de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud se ubica en la gradación A “Se cumple plenamente.” El equipo de pares reconoce el trabajo de la Institución, reflejado en la aplicación efectiva de Planes de Mejoramiento a nivel Institucional y del Programa. Existen políticas, planes y procesos. Hay compromiso y pertinencia de profesores, estudiantes y personal directivo y administrativo para mejorar continuamente los estándares de calidad. El programa de Medicina de la FUCS cumple plenamente con los lineamientos de calidad establecidos para los programas de Educación Superior”*.

El resultado entonces es que el programa de medicina de la FUCS es reconocido como uno de alta calidad, lo que nos permite agilizar nuestros procesos para el desarrollo de la Facultad y la Institución ante los entes oficiales.

Sólo me resta agradecer al Consejo Superior, a nuestro Presidente Dr. Jorge Gómez, al rector Dr. Roberto Jaramillo, a la Oficina de Aseguramiento de la Calidad en cabeza de la Dra. Claudia Moreno, a la División de Investigaciones, a los jefes de asignatura, a los docentes, a los alumnos, a los egresados, a todo el cuerpo administrativo, a las unidades de apoyo y a mis compañeros de trabajo directo en la Facultad de Medicina Dr. Gonzalo López y Dr. Álvaro Granados.

A todos ellos un fraternal abrazo y que Dios y nuestro compromiso nos permita disfrutar y mantener este objetivo misional en nuestra Institución.

DE LA NEUROFOBIA A LA FASCINACIÓN POR LA NEUROLOGÍA

Eduardo Palacios Sánchez MD*

Desde su nacimiento más o menos formal en la segunda mitad del siglo XIX, la neurología ha gozado de reconocimiento dentro de la medicina; ha sido catalogada como ciencia de alta complejidad y despertado admiración no sólo de médicos sino de otros profesionales cuyas ciencias, disciplinas y profesiones se han nutrido con los conocimientos por ella proporcionados. El sistema nervioso central, su objeto de estudio, ocupa en la actualidad un puesto privilegiado en la explicación de la conducta, permitiéndonos conocer y comprender en gran parte lo que han sido, lo que son y lo que serán cientos de especies, entre ellas la humana. Así, esta disciplina ofrece un acercamiento excepcional al entendimiento biológico de la conducta normal y patológica.

No obstante, ha sido objeto de prejuicios pues siempre se ha considerado como una de las especialidades más temidas por estudiantes de pre y posgrado, quienes la encuentran difícil e intimidatoria. Quizás esté ligado a ello el estereotipo de los neurólogos descrito por algunos autores como Smith (1999), catalogándolos como hombres brillantes, con extrema facilidad para hablar de la complejidad del cerebro, del diagnóstico y de extraños síndromes.

Recuerdo algunos estudiantes que comentan que cuando oyen las palabras afasia, apraxia, agnosia piensan que están hablando de algo que no es medicina y prefieren pasar a otro tema. Tal ha sido la ansiedad producida por el aprendizaje de esta ciencia, que hace cerca de dos décadas Jozefowicz acuñó el concepto de neurofobia para referirse “al temor a las ciencias neurológicas y a la neurología clínica que es debido a la inhabilidad de los estudiantes para aplicar sus conocimientos de las ciencias básicas a las situaciones clínicas”. En el estudio de Schon, Hart y Fernández



(2002), los médicos identificaron tres aspectos fundamentales que contribuyen a percibirla como una especialidad de intensa dificultad: 1) la necesidad de tener conocimientos sobre las neurociencias básicas y en especial, sobre neuroanatomía; 2) la cantidad, el tipo y la calidad de la enseñanza y 3) la dificultad para realizar el examen neurológico.

Durante los últimos años se han realizado esfuerzos para lograr un aprendizaje más amable de la neurología; es el caso de la competencia, el debate y la inclusión del humor como elementos de enseñanza-aprendizaje de la misma (Tan & tan, 2008); o del programa OFTEN (Open Facilities for Training in European Neurology) European Board of Neurology (Gilhus et al., 2002); o de la telemedicina que utiliza el videolink en tiempo real para entrenar en diagnóstico y plan de manejo de los pacientes neurológicos (Patterson & Gormley, 2008); o de las sugerencias realizadas por la Asociación de Neurólogos Británicos para la enseñanza de la especialidad en un nuevo currículo integrado (Ford, 2005); o del reconocimiento de la Academia Americana de Neurología sobre la necesidad de educar a los neurólogos en dominios específicos como el de la migraña, las cefaleas (2005) o el de la epilepsia (Ochoa & Wludyka,

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

2008); o del programa basado en la Teoría del Aprendizaje Experiencial (ELC-experiential learning cycle theory) (Emsley, 2009). Sin lugar a dudas, uno de los esfuerzos que cabe resaltar es el del Departamento de Fisiología de la Universidad de Adelaide en Australia, representado por un programa de enseñanza basada en casos (Case Based Teaching-CBT) para integrar las neurociencias básicas con la neurología clínica (Hudson, 2006), competencia central para la especialidad y es posible también que sea esta la fuente del estrés que nutre el prejuicio que se ha consolidado con tanto rigor. Las actitudes de los estudiantes que fueron incluidos en el programa CBT fue positiva y en especial resultaron facilitadoras de la integración con actividades dirigidas por tutores neurólogos como la práctica, la solución de problemas y el aprendizaje en grupos pequeños. Quienes presentaban neurofobia requirieron de una mayor cantidad de sesiones en el programa.

Lo cierto es que la neurología ha permeado a una importante variedad de especialidades médicas y también a otras ciencias y disciplinas, por lo que el aprendizaje de la teoría sobre el funcionamiento del sistema nervioso central no resulta opcional sino fundamental en muchos escenarios. Sin embargo, tal y como lo plantea la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS), tanto ese conocimiento teórico como las habilidades prácticas son componentes básicos del ejercicio actual y óptimo de la neurología (Bartos et al., 2001) y deberán continuarse todos los esfuerzos para que el estudiante y el neurólogo en formación afronten de una

manera más adaptativa el reto de aprender esta ciencia que como lo plantean Handel & Ramagopalan (2009) es, “[...] por su propia naturaleza, la especialidad más fascinante” (p.1764). Entre tanto, el objetivo continuará siendo el de desmitificarla.

Lecturas recomendadas

- Bartos A, Kalvach P, Trost M, Ertsey C, Rejdak K, Popov L, et al. . Postgraduate education in neurology in Central and Eastern Europe. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8(6):551-8.
- Ford H. Teaching medical students clinical neurology: a ‘young thing’s’ view. *Clin. Teach.* 2005; 2(2): 115-17.
- Emsley H. (2009). Improving undergraduate clinical neurology bedside teaching: opening the magic circle. *Clin. Teach.* 2009; 6: 172-76.
- Gilhus NE, Federico A, Grisold W, Müller L, Lopes lima JM. Open Facilities for Training in European Neurology (OFTEN): a European Board of Neurology initiative. *Eur J Neurol.* 2002 Jul;9(4):349-52.
- Handel AE, Ramagopalan SV. Has Neurology been Demystified?. *Lancet.* 2009; 373 (9677): 1763-64.
- Hudson JN. Linking neuroscience theory to practice to help overcome student fear of neurology. *Med Teach.* 2006; 28(7): 651-53.
- Kommineni M, Finkel AG. Teaching headache in America: survey of neurology chairs and residency directors. *Headache.* 2005; 45: 862-65.
- Ochoa JG, Wludyka P. Randomized Comparison Between Traditional and Traditional Plus Interactive Web-Based Methods for Teaching Seizure Disorders. *Teach Learn Med.* 2008; 20(2): 114-17.
- Patterson V, Gormley S. Teaching neurology by videolink. *Med Educ.* 2008; 42: 1111-46.
- Schon F, Hart P, Fernandez C. (2002). Is clinical neurology really so difficult? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72:557-59.
- Smith R. Editor’s choice: neurology for the masses. *BMJ.* 1999; 319.
- Tan NCK, Tan K. Who wants to be a neurologist? An undergraduate quiz. *Med Educ.* 2008; 42:513-543.

ACIDEMIA PROPIÓNICA NEONATAL CON DETERIORO NEUROLÓGICO, RECHAZO AL ALIMENTO Y EMESIS

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Adriana Montealegre MD*, Erlin Robledo MD**, José Yecid Moreno MD**, Natalia Restrepo MD***, Grégory Alfonso García MD****

Resumen

Paciente pretérmino que reingresa a la unidad de recién nacidos de la Clínica Universitaria Colombia, Bogotá DC, por problemas en la alimentación y pobre ganancia ponderal, a quien se le diagnosticó acidemia propiónica mediante cromatografía de ácidos orgánicos en orina. Los errores innatos del metabolismo son entidades que a pesar de tener una baja incidencia, se deben considerar en todo neonato con encefalopatía, problemas en la alimentación o pobre ganancia ponderal, entre otras manifestaciones, ya que el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno previenen la aparición de secuelas neurológicas con retardo del desarrollo psicomotor y muerte temprana.

Palabras clave: acidemia orgánica, acidemia propiónica, aciduria orgánica, anomalías y enfermedades neonatales, hiperamonemia, pretérmino, propionil-CoA-carboxilasa (deficiencia).

Abreviaturas: A/AO, acidemia/aciduria orgánica; PO, parcial de orina.

NEONATAL-ONSET PROPIONIC ACIDEMIA NEUROLOGIC DEFICIT, POOR FEEDING AND VOMITING - A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

Preterm infant readmitted to the neonatal unit at Clínica Universitaria Colombia, Bogotá DC, presenting poor feeding and delays in normal growth velocity, who was diagnosed with propionic acidemia by means of a urine organic acid profiling by chromatography. Although its low incidence, inborn metabolic disorders must be considered in any newborn presenting with encephalopathy, poor feeding or delays in normal growth velocity, among other manifestations for early diagnosis and prompt treatment prevent neurological sequelae including psychomotor retardation and early neonatal death.

Key words: organic acidemia, propionic acidemia, organic aciduria, neonatal anomalies and diseases, hyperammonemia, preterm, propionyl-CoA carboxylase (deficiency).

Fecha recibido: enero 11 de 2012 - Fecha aceptado: abril 30 de 2012

* Peditra Neonatóloga, Clínica Universitaria Colombia. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

** Residente I de Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

*** Peditra Neonatóloga, Coordinadora Unidad de Neonatología, Clínica Universitaria Colombia. Experta Pediatría, Fundación Universitaria Sanitas. Organización Sanitas Internacional. Bogotá DC, Colombia.

**** Experto en Genética, Bioquímica, y Biología Celular y Molecular. Experto en Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Unisanitas. Miembro Grupo Medicina Translacional, Instituto de Investigación, Unisanitas. Organización Sanitas Internacional. Docente Laboratorio Inmunología Clínica, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

***** Colaboración especial de Giovanni Alexander Jácome Ramírez, estudiante de la Facultad de Medicina. Unisanitas. Bogotá, DC, Colombia.

Presentación clínica

Neonato pretérmino de 32 semanas, fruto de primera gestación de madre de 30 años, padres no consanguíneos y cesárea por preeclampsia severa. Peso al nacer 1.290 g, talla 43 cm. Cursó con síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, requiriendo dos dosis exógenas y ventilación mecánica. En la hospitalización, presentaron episodios de emesis persistente interpretados como reflujo gastroesofágico de difícil control, que se manejaron con domperidone (antagonista dopaminérgico D2) con respuesta adecuada, anemia que ameritó transfusión de glóbulos rojos y egresó a los 38 días de vida con peso de 1.820 g. Continuó en controles por programa canguro.

Durante el seguimiento se encuentra pobre ganancia ponderal. Solicitan laboratorios a los dos meses de vida que muestran anemia leve con leucopenia, neutropenia y trombocitopenia; proteína C reactiva (PCR) 2.8 (negativa) y amonio 361,8 µg/dl (elevado), IgG e IgM para citomegalovirus negativas. Parcial de orina pH 8, el resto es normal y el Gram negativo. Radiografía de tórax: displasia broncopulmonar. Hay compromiso del estado de conciencia. Se decide hospitalizar y el examen físico muestra importante retraso del estado nutricional, disminución de la velocidad de crecimiento, hipotrofia muscular, deterioro neurológico dado por hipotonía marcada y respuesta refleja de mordida y succión abolidas. Ante la persistencia de hiperamonemia (350,5 µg/dl), acidosis metabólica con anión *gap* de 22,95, pancitopenia, cetonuria y dado el deterioro del estado neurológico y hallazgos bioquímicos mencionados, se sospecha error innato del metabolismo: acidemia/aciduria orgánica(A/AO). La nueva toma de amonio es de 327.3 µg/dl y presenta acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria y cetonuria. Se realiza cromatografía de gas/espectrometría para ácidos orgánicos en orina (elevación de metilcitrato y 3-hidroxi propionato), cuyo resultado es compatible con acidemia propiónica.

Se efectúa resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral la cual se informa dentro de límites normales. El ecocardiograma descarta cardiopatía. Persiste con

hiperamoniemia y se inicia manejo con benzoato de sodio, biotina, carnitina, N-carbamil-glutamato (NAG), además de manejo nutricional con restricción de proteínas. Por síndrome neutropénico febril se cubre con un protocolo piperacilina/tazobactam-amikacina, se practica punción lumbar para muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y tanto esta como el PO, negativos para infección. Amonio con tendencia a disminuir.

Hay mejoría del estado de conciencia posterior al manejo instaurado. El control de electrolitos revela potasio en 1 mEq/l y glucometría en 405 mg/dl, iniciándose manejo con reposición de potasio y bolos de insulina. El nuevo amonio es de 14.7 µg/dl. Se suspende el benzoato de sodio por hiperglicemia e hipocalcemia persistente, ya que se interpreta como efecto secundario. Se transfunden plaquetas y glóbulos rojos. El control de paraclínicos muestra potasio en 3.08 mEq/l (o mmol/l), hemoglobina de 7,6 g/dl, hematocrito de 20,2% y plaquetas en 18.000/µl. Se suspende potasio e insulina, se inicia estimulador de colonias de granulocitos (GCSF) para mejoría del recuento de leucocitos. Presenta taquicardia persistente la cual mejora después de transfusión de glóbulos rojos empacados. Evoluciona con adecuada tolerancia mediante fórmula especial hipoproteica, a base de lípidos y carbohidratos, buena ganancia ponderal, neurológicamente más activo, último amonio en 68 µg/dl, sin distermias y mejoría de cuadro clínico. Se decide dar salida con recomendaciones nutricionales, atención a signos de alarma y control por programa canguro.

A/AO: definición y características patobiológicas

En el contexto de bioquímica clínica, las A/AO resultan de defectos del metabolismo de los lípidos o de los aminoácidos.¹⁻³ También se definen como alteración de la excreción de ácidos orgánicos no amínicos en la orina. Las más frecuentes son las que se deben a defectos metabólicos de aminoácidos ramificados y de la lisina. Se ha estimado que la incidencia de las A/AO es de 1/1.000 recién nacidos. Varias de estas enfermedades suelen ser de herencia mendeliana autosómica recesiva.

Muchas de estas metabolopatías tienen rasgos clínicos similares como la acidosis/acidemia, cetosis, hipoglucemia, déficit neurológico y citopenias (predominando la neutropenia). Otros rasgos menos frecuentes son las presentaciones simulando el síndrome de Reye y cuadros dismórficos. En niños de mayor edad y adolescentes se pueden presentar alteraciones como ataxia y otros signos de focalización neurológica, e inclusive trastornos psiquiátricos. Es frecuentemente la disfunción en un paso catalítico catabólico que lleva a la acumulación retrógrada de sustratos e intermediarios metabólicos y a la deficiencia de precursores para la red de ciclos enzimáticos. Varios de estos sustratos, intermediarios y precursores en concentraciones elevadas tóxicas, pueden a su vez ser catabolizados hacia metabolitos alternativos de igual naturaleza. La toxicidad de estas sustancias es evidente en hígado, riñón, cerebro, páncreas y retina, entre otros órganos.^{4,6}

A/AO por metabolopatías de aminoácidos ramificados

Dentro de este grupo están las metabolopatías de los aminoácidos ramificados (*BCCA branched chain amino acid* (E71.1 del ICD10)⁷, es decir, de la valina, la leucina y la isoleucina^{8,9}, de características singulares, en tanto no hay pasos catalíticos mayores en el hígado y en el intestino. La principal metabolización sucede en el sistema nervioso central, músculo estriado esquelético y cardíaco, médula ósea, riñón y tejido adiposo. El 80% de estos aminoácidos se incorpora a proteínas estructurales y el 20% se catabolizan de manera irreversible.⁸⁻¹¹

En la **Figura 1** está el diagrama de las rutas catabólicas de estos aminoácidos. En la especie humana se han detectado hasta hoy 17 tipos de defectos relacionados a los ciclos metabólicos de los aminoácidos ramifica-

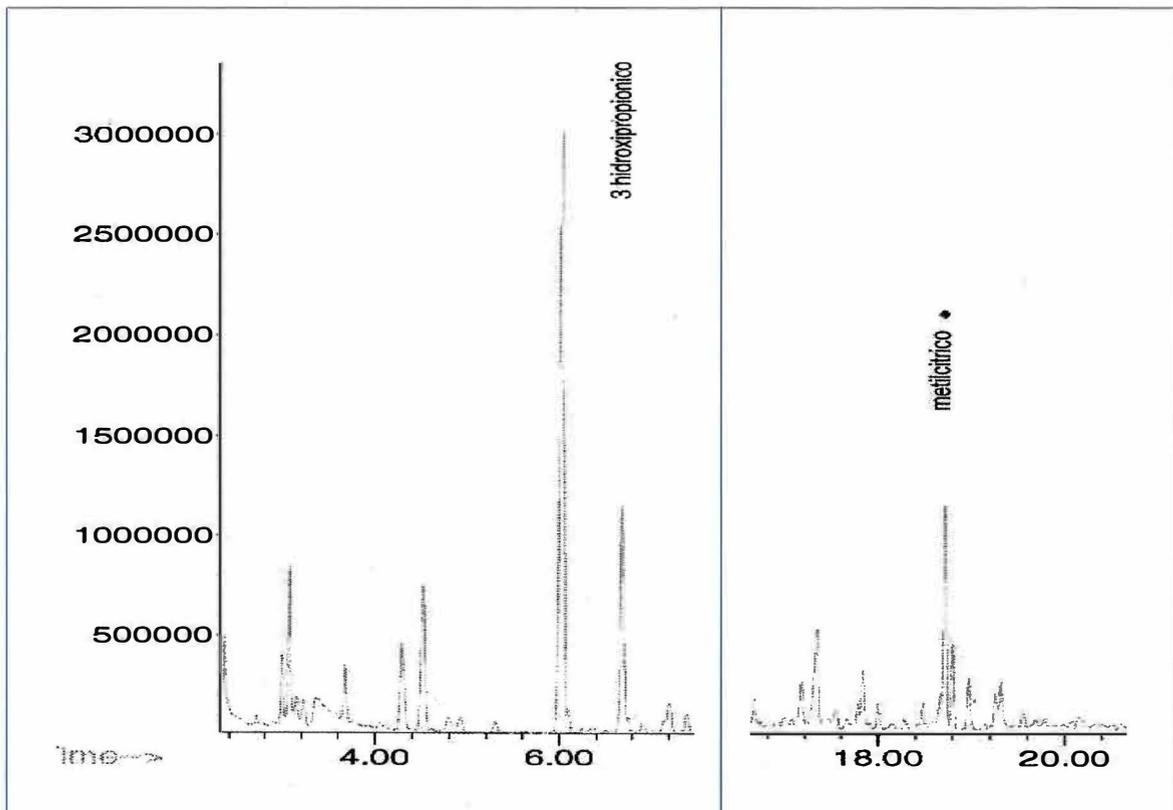


Figura 1. Reporte de resultado de la cromatografía de gas/espectrometría para ácidos orgánicos en orina del paciente en cuestión, que muestra la evidente y diagnóstica elevación de metilcítrico y 3-hidroxipropionato.

dos, con varios subtipos identificados, con 32 genes implicados, los cuales cursan con elevación sérica o en orina de estos aminoácidos o de sus intermediarios metabólicos, dependiendo de la condición. En la **Tabla 1** se consigna información de estos desórdenes tomada a partir de la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) y respetando la nomenclatura HUGO (del inglés *Human Genome Project*).^{12,13}

Algunos fundamentos fisiopatológicos comunes en las A/AO

En los últimos años se han hecho significativos avances en el entendimiento de la dinámica tóxica de los sustratos, intermediarios, precursores y metabolitos alternativos que se producen y se retienen en estos trastornos metabólicos. Por ejemplo, en la A/AO glutárica, el ácido glutárico es neuroexcitotóxico, a través de los receptores para glutamato del tipo NMDA (*-N-methyl-D-aspartate*). Algunos reportes muestran la neuroexcitotoxicidad del ácido metilmalónico, del ácido propiónico y de la leucina a altas concentraciones.¹⁴⁻²⁰ Hay evidencia clave que inculpa a la estructura y la función de la barrera hematoencefálica en la génesis de esta neuropatología, puesto que ella no permite la salida de estos productos tóxicos, elevándose la concentración y la nocividad.²¹

En estos desórdenes un potencial efecto deletéreo es la falla respiratoria de células neurales, llevando a lesiones similares a accidentes cerebrovasculares pero de origen metabólico, con un edema citotóxico etiogénico denominado *stroke* metabólico, que se manifiesta como cuadro de focalización neurológico.^{22,23} Lo explica la toxicidad inhibitoria de moléculas como el ácido metilmalónico y el ácido propiónico, en la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa en diversos tejidos.²⁴⁻²⁷ Las pancitopenias parecen ser efecto de la toxicidad de estos intermediarios y sus derivados sobre la médula ósea.^{28,29} Los aminoácidos son fuente energética, ya sea porque algunos son cetogénicos y otros glucogénicos, y en estos defectos A/AO se presenta déficit metabólico que se suma al curso de la patología.¹⁻³

Por otro lado, muchos de estos intermediarios comienzan a ser ligados en forma covalente a la coenzima A y a sufrir transporte mitocondrial dependiente de carnitina. Esto conlleva a una deficiencia de coenzima A (derivada de la vitamina B5) y de carnitina, que también se suma a la presentación clínica de falla energética en estas metabolopatías A/AO.^{4-11,30}

A/AO propiónica (AA/OP)

Esta enfermedad fue descrita por Barton Childs, profesor asociado de pediatría de la Escuela de Medicina Johns Hopkins, en Baltimore (Maryland, EE.UU.).³¹ Dentro de las A/AO la más frecuente es la A/AOP (MIM606054,ORPHA35), con una prevalencia de 1-9/100.000 recién nacidos vivos.^{13,32} En Estados Unidos 1/35.000 recién nacidos vivos presentan la afección. Es más común en Arabia Saudita con una cifra de 1/2.000-5.000 recién nacidos vivos, y también se ha demostrado que es más frecuente en poblaciones religiosas menonitas y amish.^{3,4,6,8,10,13,33-36}

En Colombia la única información de referencia que se posee es la catalogada por el doctor Luis Alejandro Barrera, que al estudiar las acidemias/acidurias de origen metabólico entre 1987 y 2008 (primero en el Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes y luego en el IEIM, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Pontificia Universidad Javeriana) reporta doce casos, catalogándola como tercer diagnóstico en frecuencia después de la acidemia isovalérica y metilmalónica.³⁷

Se distinguen tres grandes cuadros fenotípicos clínicos de la acidemia propiónica:

- Neonatal o severa
- Crónica intermitente
- Lentamente progresiva

La primera, que en forma clásica aparece después de la primera semana, corresponde al 70% de los casos y en ocasiones se presenta en forma fulminante que llega a ser mortal. La semiología característica es el rechazo al alimento (emesis e intolerancia a las proteínas), distensión abdominal, deshidratación y pobre ganancia ponderal. La semiología neurológica

Tabla 1. A/AO por metabolopatías en el catabolismo de los aminoácidos ramificados

Enfermedad	Código MIM del desorden ¹³	Nomenclatura hugo del gen afectado ^{12/} Código enzimático del IUBMB ⁵	Actividad de la enzima codificada por el gen afectado ¹	Localización citogenética del gen (Locus cromosómico) ¹³	Código MIM del gen ¹³
Leucinosis: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (<i>mapple syrup urine disease</i>) Tipo Ia	MIM248600	BCKDHA /EC 1.2.4.4	Subunidad alfa del subcomplejo enzimático E1 decarboxilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	19q13.2	MIM608348
Tipo Ib	MIM248600	BCKDHB /EC 1.2.4.4	Subunidad beta del subcomplejo enzimático E1 decarboxilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	6q14.1	MIM248611
Tipo II	MIM248600	DBT /EC 1.2.4.4	Subunidad 24-homomérica del subcomplejo E2 transacilasa, del complejo cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa	1p21.2	MIM248610
Tipo III	MIM248600 (El gen afectado también se asocia con enfermedad de Leigh-MIM256000, encefalopatía necrotizante subaguda por mitocondriopatía.	DLD /EC 1.8.1.4	Subunidad homodimérica del subcomplejo E3 enzimático dihidrolipoamida-deshidrogenasa, del complejo enzimático cadena ramificada-cetoácido-deshidrogenasa. Forma parte de otros complejos enzimáticos como piruvato-deshidrogenasa, alfa-ceto-glutarato-deshidrogenasa y el sistema de clivaje para la glicina	7q31.1	MIM238331
Acidemia propiónica	MIM606054	PCCA /EC 6.1.4.3	Subunidad alfa de la propionil-CoA-carboxilasa (PCCA)	13q32.2	MIM232000
	MIM606054	PCCB /EC 6.1.4.3	Subunidad beta de la propionil-CoA-carboxilasa (PCCB)	3q22.3	MIM232050
Acidemia isovalérica	MIM243500	IVD /EC 1.3.99.10	Ácido isovalérico-CoA-deshidrogenasa	15q15.1	MIM607036
Aciduria alfa-metil-acetoacética	MIM203750	ACAT1 /EC 2.3.1.9	Acetil-CoA-acetil-transferasa 1 (ACAT1)/3-ceto-thiolasa (o β -ceto-thiolasa)	11q22.3	MIM607809
Aciduria mevalónica	MIM610377 (gen que también se asocia con los síndromes hiper IgD y autoinflamatorio de fiebre periódica de tipo danés-MIM260920)	MVK /EC 2.7.1.36	Mevalonato-Quinasa	12q24.11	MIM251170
Acidemia glutárica tipo I	MIM231670	GCDH/EC 1.3.99.7	Glutaril-CoA-deshidrogenasa	19p13.2	MIM608801
Acidemia glutárica tipo IIA	MIM231680	ETFA / no definido aún	ETF (<i>electron transfer protein</i>) subunidad alfa	15q24.2-24.3	MIM608053
Acidemia glutárica tipo IIB	MIM231680	ETFB /no definido aún	ETF (<i>Electron transfer protein</i>) subunidad beta	19q13.41	MIM130410
Acidemia glutárica tipo IIC	MIM231680	ETFHD /EC:1.5.5.1	ETF (<i>electron transfer protein</i>) subunidad deshidrogenasa	4q32.1	MIM231675
Acidemia glutárica tipo III	MIM231690	C7orf10 (<i>chromosome 7 open reading frame 10</i>) /EC2(por definir)	Glutaril-CoA-oxidasa	7p14.1	MIM609187
Aciduria hidroximetil-glutárica	MIM246450	HMGCL /EC 4.1.3.4	3-Hydroxi-3-metil-glutaril-CoA liase (HMG-CoA-liasa)	1p36.11	MIM613898
Aciduria metilmalónica aislada (no respondedora a vitamina B12)	MIM251000	MUT /EC 5.4.99.2	Metilmalonil-CoA-mutasa	6p12.3	MIM609058
Aciduria metilmalónica aislada, grupo de complementación A (respondedora a vitamina B12)	MIM251100	MMAA /EC:2.7.-- (por definir)	Translocasa mitocondrial de cobalamina	4q31.21	MIM607481

Aciduria metilmalónica grupo de complementación B (respondedora a vitamina B12)	MIM251110	MMAB /EC 2.5.1.17	Cobalamina-adenosil-transferasa	12q24.11	MIM607568
Aciduria metilmalónica con homocistinuria, grupo de complementación C (respondedora a vitamina B12)	MIM277400	MMACHC /No definido aún	No definido aún.	1p34.1	MIM609831
Aciduria metilmalónica aislada (variante tipo 2), homocistinuria aislada (variante tipo 1), o cuadros mixtos, grupo de complementación D (respondedora a vitamina B12)	MIM277410	MMADHC /No definido aún	No definido aún.	2q23.2	MIM611935
Aciduria metilmalónica aislada, no asociada a grupos de complementación A, B o D	MIM613646	CD320 /(-)	Receptor de transcobalamina	19p13.2	MIM606475
Aciduria metilmalónica con homocistinuria, grupo de complementación F (respondedora a vitamina B12)	MIM277380	LMBRD1 (<i>LMBRD1 domain-containing protein 1</i> -) /(-)	Gen LMBRD1, codificante de un exportador lisosomal de cobalamina	6q13	MIM612625
Aciduria combinada metilmalónica y malónica	MIM614265	ACSF3 /EC 6.2.1	Acil-CoA-sintetasa isoenzima 3(ACSF3)	16q24.3	MIM614245
Aciduria 3-metilglutacónica tipo I	MIM250950	AUH (<i>AU-specific RNA-binding protein</i> -) /EC 4.2.1.18	3-metilglutaconil-CoA-hidratasa	9q22.31	MIM600529
Aciduria 3-metilglutacónica tipo II (síndrome de Barth)	MIM302060 (gen que también se asocia con la cardiomiopatía dilatada variedad 3A-MIM300069- y la compactación no ventricular izquierda variedad ligada a X-MIM300183-)	TAZ /EC 2.3.1.-	Tafazzina (función no definida con claridad)	Xq28	MIM300394
Aciduria 3-metilglutacónica tipo III	MIM258501 (gen que también se asocia con atrofia óptica-MIM165300)	OPA3 (<i>optic atrophy 3 with cataract, autosomal recessive, with chorea and spastic paraplegia</i> -) /(-)	Gen OPA3 (función aún no definida con claridad)	19q13.32	MIM606580
Aciduria 3-metilglutacónica tipo IV	MIM250951	(?)	Gen aún no identificado	?	?
Aciduria 3-metilglutacónica tipo V	MIM610198	DNAJC19 /(-)	DNAJC19 (proteína TIM1 4 del sistema translocasa de la membrana interna mitocondrial)	3q26.33	MIM608977
3-Metilcrotonilglicinuria tipo I	MIM210200	MCCC1 /EC 6.4.1.4	3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa isoenzima 1	3q27.1	MIM609010
3-Metilcrotonilglicinuria tipo II	MIM210210	MCCC2 /EC 6.4.1.4	3-Metilcrotonil-CoA-carboxilasa isoenzima 2	5q13.2	MIM609014
Hiperleucina-isoleucinemia	MIM238340	BCAT1 /EC 2.6.1.42	?Cadena ramificada-aminoácido-transferasa 1?	12p12.1	MIMI13520
		BCAT2 /EC 2.6.1.42	?Cadena ramificada-aminoácido-transferasa 2	19q13.33	MIMI13530
Valinemia	MIM277100	(?)	?Valina-transaminasa?	?	?
Acidemia tíglica	MIM275190	(?)	No definido aún	?	?
Aciduria metacrílica	MIM250620	HIBCH /EC 3.1.2.4	3-hidroxi-isobutiril-CoA hidrolasa	2q32.2	MIM610690
Aciduria 3-hidroxi-butírica	MIM236795	(?)	3-hidroxi-butirato- deshidrogenasa	?	?

ca la caracteriza una encefalopatía tóxica que cursa con letargo que puede progresar a coma, depresión del sensorio, apneas, trastorno convulsivo, y tono muscular anormal (hipotonía). Las formas crónicas intermitente y lentamente progresiva, cursan con deterioro del desarrollo y crecimiento, retardo psicomotor e incapacidad intelectual. En todas las variedades se ha reportado extrapiramidalismo, pirimidialismo (paraplejía, hemiplejía, cuadriplejía), afasia, disquinesia, neuropatía de nervios craneales (ej.: atrofia óptica), dismorfia craneofacial e incluso trastorno de regresión. Es importante mencionar que no siempre se detectan alteraciones estructurales del sistema nervioso central.

Las crisis son desencadenadas por estados catabólicos como las infecciones y por alta ingesta de proteínas.^{3,4,6,8,10,13,33,38-41} Se ha demostrado alta sensibilidad de esta patología para producir lesión de núcleos basales tipo *stroke* metabólico en particular del *globus pallidus*. Diversas experimentaciones muestran que las células blanco iniciales de la neurotoxicidad del ácido propiónico y sus derivados son los astrocitos.^{22,23,39-41}

También han reportado cardiomiopatías, arritmias, insuficiencia renal, falla ovárica prematura, pancitopenia, mielodisplasia, hemofagocitosis, exantema exfoliativo (localizado o generalizado), resistencia a la hormona paratiroidea y pancreatitis. Otro rasgo común a este déficit es la depresión celular inmunológica, caracterizada por pancitopenia con hallazgos de neutro, trombo y linfopenia de predominio B, inclusive hipogammaglobulinemia con disminución sérica de IgM e IgG. Los parámetros diagnósticos de bioquímica paraclínica muestran hiperamonemia, hipoglicemia, acidosis metabólica anión *gap* positiva y cetosis.^{3,4,6,8,10,13,33-36,38-41}

El defecto enzimático (ausencia, disminución en la función o enzima malfunctionante) se ubica en la propionil-CoA-carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina que cataliza el paso de propionil-CoA a metilmalonil-CoA que dentro de la misma mitocondria es catalizado hacia succinil-CoA, que por último puede ser oxidada en el ciclo de Krebs o dirigida hacia la gluconeogénesis (síntesis endógena de glucosa) (**Figura 2**). Este paso forma parte de la ruta metabólica que siguen algunos aminoácidos

ramificados (valina, leucina, isoleucina), el sulfoaminoácido metionina, el aminoácido treonina, las bases nitrogenadas timina y uracilo, el colesterol y ácidos grasos de cadena impar de carbonos.^{1-3,11,33}

La enzima es holoenzima oligomérica, un dodecámero ($\alpha\beta$)₆ con cadenas alfa unidoras de biotina (PCCA) y beta (PCCB). Su función enzimática se clasifica como EC 6.1.4.3 en el IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*). La estructura proteica presenta múltiples sitios de unión tanto de sustratos (propionil-CoA, ATP y bicarbonato) y reguladores como biotina, magnesio y potasio (**Figura 3**).

A la fecha de octubre 2011, momento de cierre de esta publicación, según base de datos se han descrito 78 mutaciones y 17 polimorfismos en PCCA, así como 84 y 7 en PCCB. En la **Tabla 2** se consigna la información relacionada con genética, genómica, proteómica y enzimología de la PCC.^{1-3,11,33,42-45}

Fisiopatogenia de los hallazgos de bioquímica clínica en A/AOP

Las elevadas concentraciones de propionato (igual o por encima de 100 veces la concentración de un sujeto saludable) en sangre y orina son la característica principal, sin embargo la acumulación de metabolitos de las vías alternativas del propionato y de la molécula en sí, tiene efectos colaterales significativos. Dentro de estos tenemos:

- Interferencia en la ureogénesis, originando hiperamonemia patognomónica en este contexto. El mecanismo fisiopatogénico se sustenta sobre la inhibición que efectúa el propionil-CoA de la N-acetilglutamato (NAG)-sintetasa, enzima que sintetiza un modulador alostérico positivo de la del ciclo de la úrea N-carbamil-fosfato-sintetasa (NCFS) isoenzima mitocondrial (tipo I). El resultado es que si no hay NAG, pues tampoco suficiente capacidad de la NCFS para tomar amonio y así eliminar en forma de úrea.
- La presencia de acil-carnitinas como la propionil-carnitina diagnóstica en plasma, es producto de la condensación de las altas concentraciones del ácido propiónico con la carnitina.

Tabla 2. Genética, genómica, proteómica y enzimología de la PCC

GENI2	PCCA	PCCB
Patrón de expresión y de herencia mendeliana monogénica ¹³	Autosomía recesiva	
Proteína	Cadena α de la PCC	Cadena β de la PCC
Localización subcelular	Matriz mitocondrial	
Clasificación enzimática ⁴⁵	EC 6.1.4.3	
Código MIM ¹³	232000	232050
Localización cromosómica del gen ¹³	13q32.2	3q22.3
Isoformas por splicing (corte y empalme) alternativo ⁴³	2	Varias, número no definido
Masa molecular	72kDa	56kDa
Número de aminoácidos	728	539
Número de subunidades por complejo enzimático	6	6
Masa molecular total	750-800Kda	

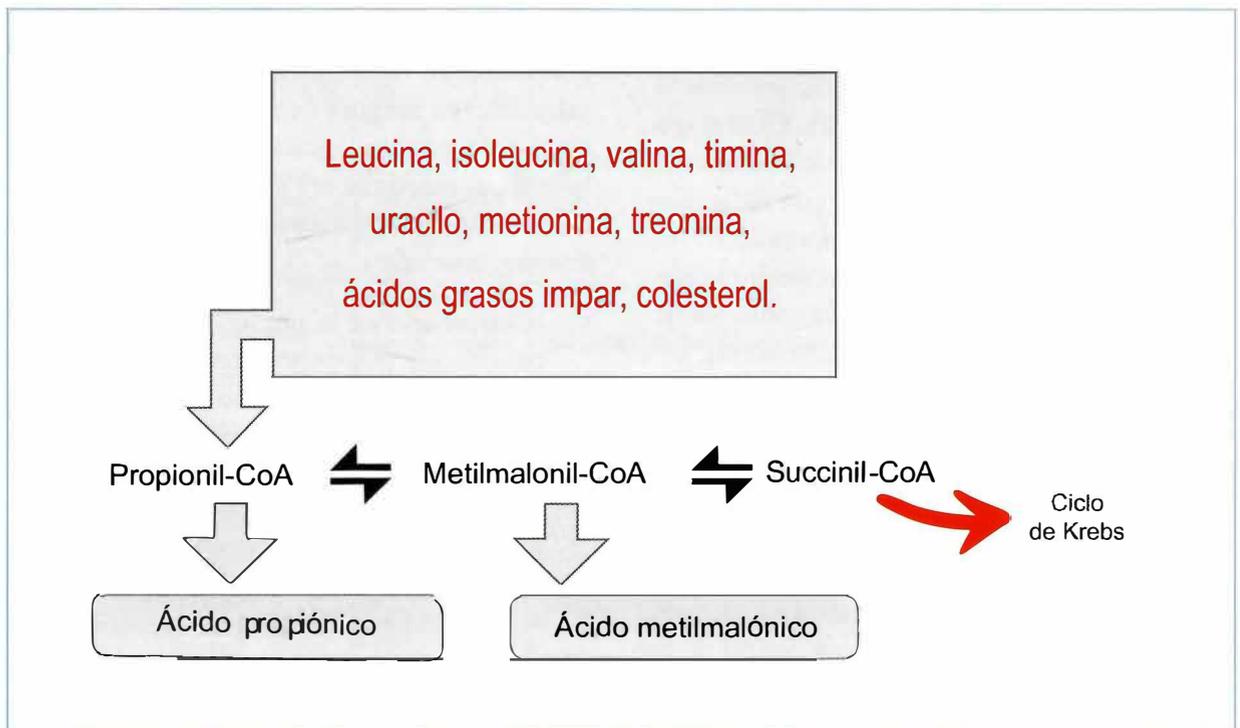


Figura 2. Fuentes de propionato y su ruta final hacia su oxidación en el ciclo de Krebs.

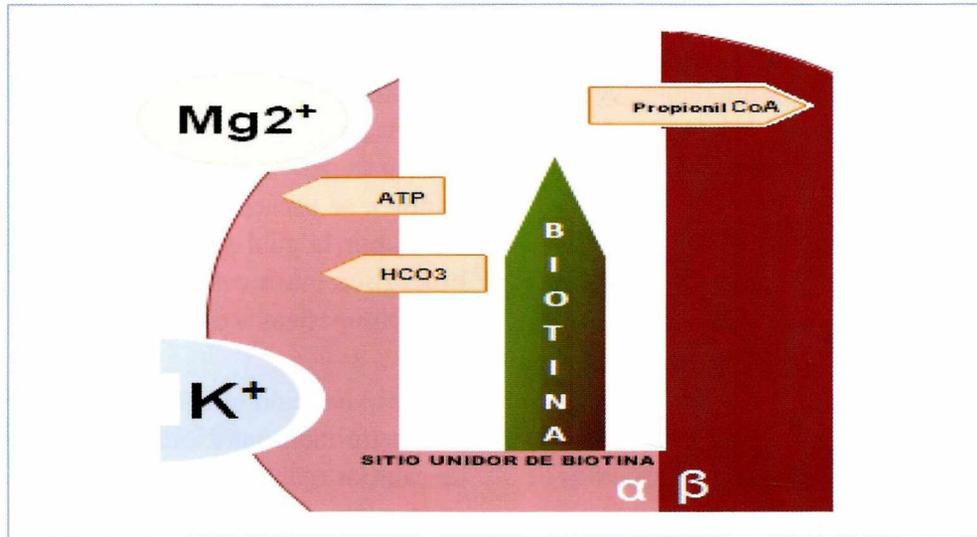


Figura 3. Estructura de los complejos PCC alfa-beta con los diferentes sitios de unión tanto para sustratos como para reguladores.

- La elevación de metil-citrato en orina es diagnóstica, y se produce por la condensación del propionil-CoA con el oxaloacetato (intermediario del ciclo de Krebs). La explicación para ello es que a alta concentración el propionil-CoA se vuelve un sustrato para enzima citrato-sintasa.
- La elevación diagnóstica del ácido 3-hidroxi-propiónico en orina, parece resultar de la entrada del propionil-CoA dadas sus altas concentraciones a la ruta metabólica de la beta-oxidación de ácidos grasos en la mitocondria.
- La presencia de 3-propionil-glicina se debe a que el propionil-CoA a altas concentraciones es tomado por la enzima glicina-N-acilasa (GNA), produciéndose la molécula condensada.
- La hiperglicinemia plasmática y su consecuente elevación en orina, es producto de la inhibición del sistema de degradación complejo glicina-decarboxilasa (CGD).
- La cetosis es producto de la imposibilidad de utilizar en forma eficiente el propionil-CoA para su oxidación como combustible energético en fase de ayuno.^{1-3,33,40}

En las **Figuras 4 y 5** se muestra en forma esquemática algunos de los pormenores de la fisiopatogenia de estos hallazgos bioquímicos.

Defectos en carboxilasas dependientes de biotina que cursan con A/AOP

Otro grupo de trastornos que cursan con alteraciones tipo A/AO propiónica, con anormalidades bioquímicas acompañantes, son las enfermedades monogénicas ligadas a alteraciones en la acción de la biotina. Las carboxilasas humanas dependientes de biotina, que se reconocen hoy son cuatro:

- Propionil-CoA-carboxilasa (PCCA).
- Piruvato-carboxilasa (PCC).
- Metil-cronotil-CoA-carboxilasa (MCCC): 2 isoenzimas: MCCC1 y MCCC2.
- Acetil-CoA-carboxilasa 1 (ACACA): 2 isoenzimas: ACACA1 (alfa o citosólica) y ACACA2 (beta o mitocondrial).

Estas enzimas son fundamentales en la biosíntesis de ácidos grasos, la degradación de aminoácidos y la gluconeogénesis. Las metabolopatías de este grupo cursan con desórdenes neurológicos, retardo del crecimiento y anormalidades dermatológicas. Estas enzimas son sintetizadas (traducción génica o síntesis proteica) como apocarboxilasas maduras por medio de biotinilización hacia holocarboxilasas por la acción de una enzima

universal llamada holocarboxilasa-sintetasa (también denominada biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa), enzima condensante dependiente de ATP.^{46,47} En la **Tabla 3** se consigna la información referente a genética y genómica humana de estos trastornos.

Discusión

El caso reportado es el primero con esta patología desde la apertura del servicio de pediatría en 2006 en la Clínica Universitaria Colombia. Cursó con emesis, pobre ganancia de peso y después un importante desbalance metabólico evidenciado en los estudios de extensión, acidosis metabólica, hiperamonemia, cetonuria, aumento de ácido láctico y pancitopenia.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran los cuadros sépticos (por la pancitopenia en particular), la disfunción hepática o defectos innatos en el ciclo de la úrea (por la hiperamonemia), el síndrome hiperamonemia-hipoglicemia de los hiperinsulinismos familiares genéticos (tanto por la elevación del amonio como la disminución franca de la glicemia), el déficit de biotina (cuadro muy raro porque por lo general la desnutrición es poli-

vitamínica y la síntesis endógena intestinal suple la necesidad de esta molécula) y defectos genéticos que se cubren bajo el déficit de activación de enzimas dependientes de biotina. La hiperglicinemia no es patrimonio único de la A/AO propiónica, también se presenta en la acidemia metilmalónica, razón por la cual se afirma que en el síndrome de hiperglicinemia cetósica hay dos posibles causas metabolopáticas a estudiar y descartar.

La aproximación terapéutica consiste en soporte hidroelectrolítico, nutricional mediante la administración de calorías ojalá de origen en carbohidratos y grasas, restricción proteica a 1.2 gr/k/día con baja composición de aminoácidos ramificados, suplementación de coenzimas (carnitina, biotina y/o hidroxicoalamina), control de la hiperamonemia (benzoato de sodio y/o NAG) y en algunos casos es necesario formular medicamentos como el metronidazol o la neomicina por vía oral, los cuales disminuyen la flora intestinal comensal productora de ácido propiónico e intermediarios adicionales que entran a la circulación sistémica, y también disminuyen el amonio del mismo origen. En algunas situaciones agudas es necesaria la diálisis peritoneal o hemodiálisis.⁴⁸⁻⁵¹

Tabla 3. Enzimas, localización cromosómica y enfermedades monogénicas, asociadas con biotina *

Proteína (incluye otras denominaciones)	Localización cromosómica del gen ¹³	Código MIM del gen ¹³	Enfermedad monogénica ligada ¹³	Código MIM de enfermedad ligada ¹³
Biotinidasa	3p25	MIM609019	Deficiencia múltiple de carboxilasas de presentación juvenil o tardía	MIM253260
Holocarboxilasa-sintetasa, biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa	21q22.1	MIM609018	Deficiencia múltiple de carboxilasas de presentación neonatal o temprana	MIM253270
SLC5A6 (<i>solute carrier family 5A- sodium-dependent vitamin transporter- member 6-</i>), SMVT (<i>sodium-dependent multivitamin transporter</i>)	2p23	MIM604024	Aún sin asociación	-
SLC16A1 (<i>solute carrier family 16</i>), MCT1 (<i>monocarboxylate transporter 1</i>)	1p13.2-p12	MIM 600682	Defecto en el transportador eritrocitario de lactato	MIM245340
			Hipoglicemia hiperglicémica inducida por ejercicio físico, de patrón autosómico dominante	MIM610021
SLC19A3 (<i>solute carrier family 19A-member 3</i>)	2q36.3	MIM 606152	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina	MIM607483

* Tomado y modificado de referencia 47.

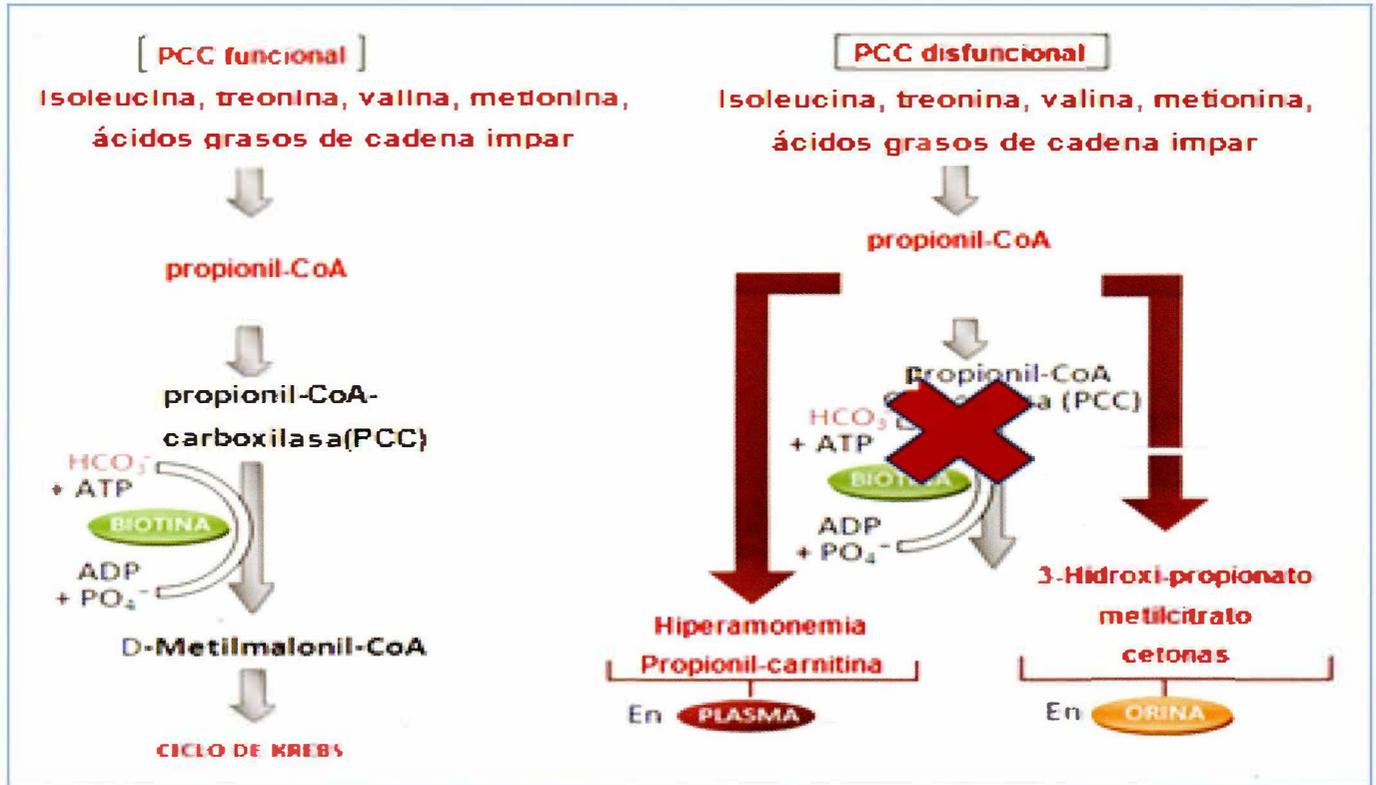


Figura 4. Comparación entre la ruta bioquímica de la PCC normal y como su ausencia conduce a la producción de metabolitos diagnósticos.

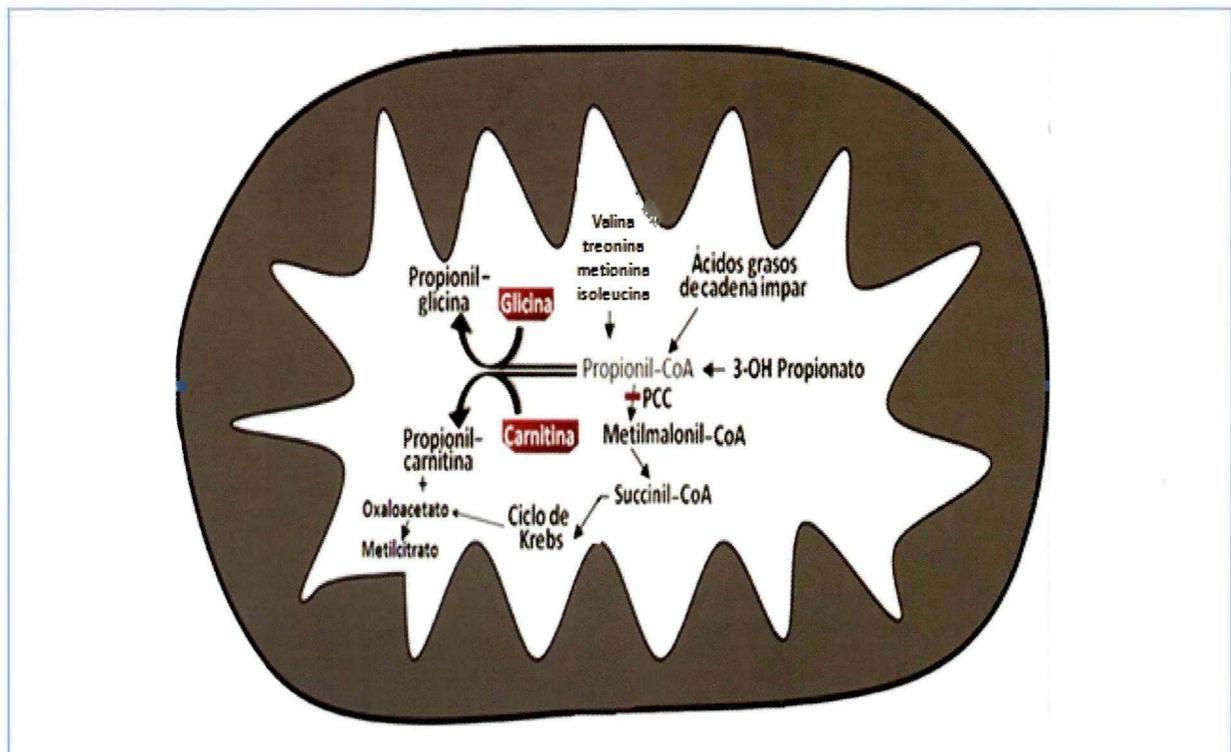


Figura 5. Rutas anómalas que se activan en la ausencia de PCC, que como efecto secundario lleva a la producción de metabolitos diagnósticos como el metilcitrato, la propionil-glicina y la propionil-carnitina.

Una alternativa para manejo que ya se ha explorado con buenos resultados es el trasplante hepático, aclarando que es más una forma de tratamiento que una cura definitiva, el cual inclusive corrige hasta la cardiomiopatía que se presenta en algunos casos, haciéndola reversible.⁵²⁻⁵⁶

El diagnóstico definitivo solo puede establecerse por la medición de la actividad enzimática de leucocitos o cultivo de fibroblastos. Dentro de las alternativas para el diagnóstico neonatal en población de alto riesgo se encuentra la investigación de actividad enzimática en leucocitos de cordón umbilical. En muchos de estos procedimientos se mide la incorporación de propionato marcado con carbono C14 (propionato-C14).

Para el diagnóstico prenatal se encuentran posibilidades como la medición de la actividad enzimática en cultivo de células el líquido amniótico o en muestras de vellosidades coriónicas, o midiendo los niveles de metilcitrato en el primero. Existen diversos sitios en Europa y Estados Unidos para efectuar una amplia batería de diagnóstico genético y bioquímico de alto perfil.^{57,58}

Por último es importante mencionar que para apoyo del paciente y la familia es aconsejable recomendar la integración a asociaciones de personas que aquejan esta misma enfermedad o trastornos metabólicos similares. Dentro de estas sobresalen algunas con sitios web con material visual, plataformas virtuales y una gran cantidad de ligas para información y cuidado (ejemplo: <http://www.pafoundation.com/family.htm>, <http://www.oaanews.org/>).

Conclusión

En nuestro medio, la acidemia propiónica es una patología de gran importancia diagnóstica. La variada semiología presente dificulta el diagnóstico y la confunde con otras entidades que se presentan más a menudo en este grupo etario aumentando el riesgo de muerte o de lesión neurológica irreversible. En el caso expuesto, el seguimiento instaurado y la temprana detección de la patología constituyeron el pilar fundamental para el inicio temprano del tratamiento, el cual

mostró una gran eficacia mejorando las condiciones del paciente hasta el alta.

Referencias

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger's principles of biochemistry. 5th ed. New York(USA): W. H. Freeman; 2009.
2. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 7th ed. New York(USA): W. H. Freeman; 2012.
3. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 7th ed. New York, NY(USA): Wiley-Liss; 2010.
4. Gilbert-Barness E, Barness LA. Metabolic Disease. In: Vol. 1, Part I, Chapter 12, Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Sieber JR(Editors), Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. 2th ed. Philadelphia,PA(USA): Mosby-Elsevier; 2007.
5. Rezvani I, Rezvani G. Chapter 78: An Approach to Inborn Errors of Metabolism. In: Part XI Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE(Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
6. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview [base de datos en Internet]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K(Editors), GeneReviews. University of Washington, Seattle, WA (USA); 1993-. [citado 20 dic 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/>
7. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010 [base de datos en Internet]. In: World Health Organization(WHO),Geneva(Switzerland); 2010-. [citado 20 dic 2011]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/E71.1>
8. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. Semin Neonatol. 2002 Feb;7:65-74.
9. ChuangDT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. J Nutr. 2006 Jan;136(1 Suppl):243S-9S.
10. Rezvani I, Rosenblatt DS. Chapter 79: Defects in metabolism of aminoacids. In: Part XI: Genetic Disorders of Metabolism, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Berhman RE(Editors), Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia,PA(USA): Elsevier Saunders; 2011.
11. Valine, leucine and isoleucine degradation - Reference pathway [base de datos en Internet]. In: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG), Kyoto(Japón); 1995-. [citado 27 dic 2011]. Disponible en: http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map00280
12. Human Genome Project(HUGO) [base de datos en Internet]. In: National Library of Medicine(NLM) and others (exp.:Celera Genomics and the Sanger Center), Singapur(Singapur); 1989-. [citado 27 dic 2011]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org>
13. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) [base de datos en Internet]. In: Johns Hopkins University, Bethesda,MA (USA); 1966-. [citado 28 dic 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
14. Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B. Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. Int J Neurosci. 1994;79:21-45.
15. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. J Inherit Metab Dis. 1999;22:381-91.
16. Kolker S, Ahlemeyer B, Krieglstein J, Hoffmann GF. Methylmalonic acid induces excitotoxic neuronal damage in vitro. J Inherit Metab Dis. 2000;23:355-8.
17. Wajner M, Coelho DM, Barschak AG, Araujo PR, Pires RF, Lulhier FL, Vargas CR. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. J Inherit Metab Dis. 2000;23:505-12.
18. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. J Nutr. 2005;135(6 Suppl):1531S-8S.
19. Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV, Rise F, Storm-Mathisen J, Gundersen V, Hassel B. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized

- oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia, *J. Neurochem.* 2007; 101: 806–814.
20. Morath MA, Okun JG, Müller IB, Sauer SW, Hörster F, Hoffmann GF, Kölker S. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria—a pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:35-43.
 21. Kolker S, Sauer SW, Surtees RA, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidemias—a role for the blood–brain barrier. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 701–704.
 22. Kalidas K, Behrouz R. Inherited metabolic disorders and cerebral infarction. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1731-41.
 23. Karall D, Haberlandt E, Schimmel M, Schocke M, Gautsch K, Albrecht U, Baumgartner Sigl S, Scholl-Bürgi S. Cytotoxic not vasogenic edema is the cause for stroke-like episodes in propionic acidemia. *Neuropediatrics.* 2011;42:210.
 24. Chandler RJ, Zerfas PM, Shanske S, Sloan J, Hoffmann V, DiMauro S, Venditti CP. Mitochondrial dysfunction in mutant methylmalonic acidemia. *FASEB J.* 2009;23:1252-61.
 25. de Keyzer Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, Batteux F, Lacaille F, Hubert L, Chrétien D, Chadefaux-Vekemans B, Niaudet P, Touati G, Munnich A, de Lonlay P. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatr Res.* 2009;66:91–5.
 26. Fragaki K, Cano A, Benoist JF, Rigal O, Chaussonnet A, Rouzier C, Bannwarth S, Caruba C, Chabrol B, Paquis-Flucklinger V. Fatal heart failure associated with CoQ10 and multiple OXPHOS deficiency in a child with propionic acidemia. *Mitochondrion.* 2011;11:533-6.
 27. Wajner M, Goodman SI. Disruption of mitochondrial homeostasis in organic acidurias: insights from human and animal studies. *J Bioenerg Biomembr.* 2011;43:31-8.
 28. Stork LC, Ambruso DR, Wallner SF, Sambrano JE, Moscinski LC, Wilson HL, McCabe ER. Pancytopenia in propionic acidemia: hematologic evaluation and studies of hematopoiesis in vitro. *Pediatr Res.* 1986; 20:783-8.
 29. Fenneteau O, Lainey E. Bone marrow examination of inherited diseases in children. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007;65:483-503.
 30. Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clin Chim Acta.* 1984; 139, 13–21.
 31. Childs B, Nyhan WL, Borden M, Bard L, Cooke RE: Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. *Pediatrics.* 1961; 27:522.
 32. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Orphane/INSERM(Institut national de la santé et de la recherche médicale) SC11. Rare Disease Platform, Paris(France); 1997-. [citado 4 ene 2012]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Experts=35
 33. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Chapter 94: Disorders of Propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B(Editors). *The Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY (USA): McGraw-Hill Professional; 2001.
 34. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:104-12.
 35. Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab.* 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]
 36. Propionic Acidemia [base de datos en Internet]. In: Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine, Bethesda(MD, USA); 2007-. [citado 5 ene 2012]. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/propionic-acidemia>
 37. Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2009; 33: 377-394.
 38. Brismar J, Ozand, P.T. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15, 1459–1473.
 39. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Möslinger D, Mussner K, Plecko B, Scholl-Bürgi S, Sperl W, Rostásy K, Karall D. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics.* 2009;40:120-5.
 40. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, Island E, Macleod E, Matern D, Smith B, Stagni K, Sutton VR, Ueda K, Urv T, Venditti C, Enns GM, Summar ML. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
 41. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, Macleod E, Stagni K, Ueda K, Franks J, Island E, Matern D, Peña L, Smith B, Urv T, Venditti C, Chakrapani A, Gropman AL. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]
 42. Huang CS, Sadre-Bazzaz K, Shen Y, Deng B, Zhou ZH, Tong L. Crystal structure of the alpha(6)beta(6) holoenzyme of propionylcoenzyme A carboxylase. *Nature.* 2010; 466(7309):1001–1005.
 43. GeneCards [base de datos en Internet]. In: Weizmann Institute of Science, with Xenex Inc., Rehovot(Israel); 1996-. [citado 6 ene 2012]. Disponible en: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PCCA&search=PCCA> y <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PCCB&search=PCCB>
 44. Kraus JP, Venezia S. School of Medicine Kraus Lab. Propionyl Carboxilase Page [base de datos en Internet]. In: Health Science Center, University of Colorado Anschutz Medical. Aurora Campus, Aurora(CO, USA); 2008-. [citado 7 ene 2012]. Disponible en: <http://cbs.lfl.cuni.cz/pcc/pccmain.htm>
 45. International Union of Biochemistry and Molecular Biology(IUBMB) [base de datos en Internet]. In: Department of Chemistry, Queen Mary University of London, London(UK); 1955-. [citado 7 ene 2012]. Disponible en: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC6/4/1/3.html>
 46. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3:715-724.
 47. García A, García GA. Biotina y regulación transcripcional(génica) y epigenética en la especie humana. *Repertorio de Medicina y Cirugía.* 2011; 20: 158-68.
 48. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:415-23.
 49. Campistol J, Boveda MD, Couce ML, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica, Barcelona(España); 1985-. [citado 8 ene 2012]. En: Asociación española para el estudio de errores congénitos del metabolismo(AECOM). Disponible en: <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
 50. Chapman KA, Gropman A, Macleod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, Mew NA, Franks J, Island E, Matern D, Pena L, Smith B, Sutton VR, Urv T, Venditti C, Chakrapani A. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
 51. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:29-40.
 52. Rela M, Battula N, Madanur M, Mieli-Vergani G, Dhawan A, Champion M, Raiman J, Heaton N. Auxiliary liver transplantation for propionic acidemia: a 10-year follow-up. *Am J Transplant.* 2007;7:2200-3.
 53. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais JP, Rabier D, de Keyzer Y, Bonnet D, de Lonlay P. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr.* 2010;156:128-34.
 54. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, Carter BA, O'Mahony CA, Karpen SJ, Goss JA. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 773–781.
 55. Vara R, Turner C, Mundy H, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, Champion M, Hadzic N. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl.* 2011;17:661-7.
 56. Shneider BL, Vockley J, Mazariegos GV. Trading places: liver transplantation as a treatment, not a cure, for metabolic liver disease. *Liver Transpl.* 2011;17:628-30.
 57. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:383-9.
 58. GeneTest [base de datos en Internet]. In: The National Center for Biotechnology Information(NCBI), Seattle(WA, USA); 1993-. [citado 10 ene 2012]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_disease_id/262505?db=genetests y http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_disease_id/262508?db=genetests

EVOLUCIÓN DE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO PERSPECTIVAS DEL CUIDADO

Ana Julia Carrillo Algarra*, Merideidy Plazas Vargas**, Maida Luz Prieto***

Resumen

Objetivo: describir la trayectoria de la investigación realizada en el grupo Perspectivas del Cuidado de la Facultad de Enfermería de la FUCS. **Métodos:** estudio descriptivo que incluyó todos los trabajos de investigación realizados de enero 2005 hasta diciembre 2009. Se analizaron la línea, área, tema y metodología. Se encuestó a todos los docentes sobre la motivación de investigar en los temas específicos de su área de conocimiento. Todas las variables fueron analizadas en *Stata 10*. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética. **Resultados:** se analizaron 88 trabajos, doce de posgrados. La línea en la que se ha realizado el mayor número es la de cuidado a las personas, destacándose el área de cuidado del adulto (86/88), de los cuales 21 están relacionados con administración de medicamentos. El enfoque que predominó es el cuantitativo. **Conclusión:** a los docentes les resulta motivante contar con un grupo de investigación estructurado, esto es concordante con el propósito de las filosofías, modelos y teorías de enfermería donde los fenómenos que deben despertar el interés investigativo en sus profesionales son las respuestas que presenta el ser humano.

Palabras clave: investigación, enfermería, metodología, grupo, línea.

THE EVOLUTION OF RESEARCH LINES: FUCS CARE PERSPECTIVES GROUP

Abstract

Objective: to describe the evolution of research activity conducted by the Care Perspectives Group of the FUCS Nursing School. **Methods:** a descriptive clinical trial which included all research projects produced from January 2005 to December 2009 was performed. The particular line, area, topic and methodology were analyzed. Faculty members were surveyed on their motivation to carry on research on specific topics of their special interest profile. An analysis of all variables was performed using *Stata 10*. This activity was approved by the Ethics Committee. **Results:** the study included 88 projects, 12 were conducted by postgraduate students. Most of this research was based on human subjects. Adult care was the major topic (86/88), of which 21 projects were related to medication administration. The approach was predominantly quantitative. **Conclusions:** faculty members were very enthusiastic about counting with a structured research group which agrees with nursing philosophies, models and theories, where the phenomena which must encourage research is human behavior and responses.

Key words: research, nursing, methodology, group, line.

Fecha recibido: marzo 13 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 3 de 2012

* Enfermera. Profesora Titular, Facultad de Enfermería. de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

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

*** Enfermera. Instructora Asistente, Facultad de Enfermería. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

En Colombia las instituciones de educación superior tienen funciones definidas¹ y les corresponde transmitir, apropiar, integrar y producir conocimiento que origine cambios en los patrones de conducta en los profesionales en formación y hacerlo extensivo a toda la comunidad, permitiéndoles generar una cultura científica, construir su propia identidad y derivar ventajas comparativas que contribuirán a la validación de sus procesos docentes y sus labores de proyección social.²

Se puede entonces inferir que el eje central de estos procesos es la investigación, la cual tiene especial relevancia en la acreditación de los programas de educación superior.¹ Esto ha permitido que las instituciones se proyecten hacia una investigación sistemática basada en la conformación de grupos y la definición de líneas, en donde se gesta y se produce conocimiento.

En concordancia, la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) contempla en su misión asumir con responsabilidad la formación integral del estudiante en el campo de la ciencia, la investigación y la tecnología, con fundamentos de excelencia científica.³ Igual, en sus valores institucionales reconoce el rigor científico como la búsqueda de la excelencia en las actividades y servicios prestados de acuerdo con los estándares nacionales.^{1,3} A su vez, la Fundación impulsa la conformación de grupos y el desarrollo de líneas de investigación en áreas de la salud, ciencias básicas y clínicas, propendiendo fortalecer así los programas de pre y posgrado, la investigación formativa y aplicada, la formación de docentes investigadores y proyectarse a través de la publicación de la producción científica. Como parte de esta cultura investigativa la Facultad de Enfermería durante 2004 implementó una estrategia que conllevó a la definición de dos líneas de investigación: desarrollo histórico y teórico de enfermería y cuidado de las personas, donde se conceptualizaron las áreas que a su vez son alimentadas por diferentes temas y que culminó con la creación del grupo “Perspectivas del cuidado” y su registro en el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación-COLCIENCIAS, cuyos resultados fueron publicados en 2009.⁴ Sin embargo, ahora es relevante conside-

rar cómo la conformación del grupo ha fortalecido el programa, el cuerpo del conocimiento disciplinar de enfermería, el abordaje de los métodos de investigación que priman en los trabajos adelantados en la facultad, además de identificar las ventajas de tener un grupo con una directriz temática siguiendo los lineamientos del Proyecto Educativo Institucional.

Entonces, el objetivo del presente trabajo fue describir la trayectoria de la investigación en la facultad de enfermería de la FUCS, con base en el análisis de los trabajos realizados por profesores y estudiantes del programa y de las especializaciones de enfermería nefrológica y urológica, en cuidado intensivo y en urgencias, desde el año 2005, fecha de inscripción del grupo en COLCIENCIAS.

Con los resultados se espera brindar herramientas que le permitan a los directivos de la facultad y la FUCS orientar los recursos a las líneas y áreas de mayor producción, generar alianzas estratégicas con grupos y pares académicos, al mismo tiempo fortalecer la divulgación de los productos en revistas indexadas a nivel nacional e internacional. También se espera que los resultados sean de utilidad para las instituciones de educación superior nacionales e internacionales y la generación de conocimiento para la práctica independiente de la profesión de enfermería.⁵

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo que incluyó todos los trabajos realizados a partir de enero 2005 hasta diciembre 2009. Las investigaciones existentes en la biblioteca de la FUCS procedentes de la facultad de enfermería fueron listadas y se analizó la línea a la que pertenecía el trabajo, área, tema y metodología con base en la información recolectada con el instrumento utilizado para la conformación del grupo.⁴ Se aplicó un instrumento a todos los docentes de las asignaturas de formación profesional a través de una encuesta autodiligiada, anónima y voluntaria. En esta se exploró sobre la motivación de investigar en su área de conocimiento, los temas específicos, las necesidades y los recursos para el desarrollo de investigaciones

futuras. Todas las variables fueron analizadas por medio de frecuencias absolutas y relativas en *Stata10*. El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética.

Resultados

Se analizaron 88 trabajos de los cuales 76 corresponden a pregrado. La línea en la que se ha realizado el mayor número de trabajos (86/88) es la de cuidado a las personas, destacándose el área de cuidado del

adulto (35/88), de los cuales 21 trabajos se relacionaron con la administración de medicamentos, seguida del área de gestión (**Tabla 1**).

La mayor parte (59/88) fueron pasantías realizadas en el pregrado. El enfoque cuantitativo predominó (14/88). El tema más frecuente es el de administración de medicamentos, seguido del tema de calidad y del cuidado a los pacientes con alteraciones específicas (**Tabla 2**). En el momento de la recolección de la información se encontraban vinculados 55 docentes,

Tabla 1. Frecuencia de trabajos de investigación según línea, áreas, temas y nivel de formación			
Líneas/área/tema	Postgrado	Pregrado	Total
n(%)	12(13.6)	76(86.4)	88
L*. Cuidado a las personas	11	75	86
A†. Cuidado madre	0	15	15
T‡. Gestación	0	5	5
T‡. Pediatría	0	7	7
T‡. Rol materno	0	2	2
T‡. Puerperio	0	1	1
A†. C. Adulto	3	32	35
T‡. Admón. medicamentos	0	21	21
T‡. Cuidado a los cuidadores	0	1	1
T‡. Cuidado a los pacientes AE	2	7	9
T‡. Cuidado a los pacientes en PD	0	3	3
T‡. Nutrición	1	0	1
A†. Gestión	3	19	22
T‡. Calidad	1	19	20
T‡. Referencia y contrareferencia	1	0	1
T‡. Medidas de AS	1	0	1
A†. Salud mental	3	7	10
T‡. Salud mental	0	6	6
T‡. Afrontamiento	3	1	4
A†. Urgencias y D	2	2	4
T‡. Emergencias y desastres	2	2	4
L*. Fundamentación teórica	1	1	2
A†. F. Teóricos	1	1	2
Diseño			
Cualitativo	1	9	10
Cuantitativo	8	6	14
Pasantía	0	54	54
Revisión de tema	0	11	11

*L: Línea; †A: área de conocimiento; ‡T: Tema; AE: alteraciones específicas; PD: procedimientos diagnósticos; AS: atención segura; D: desastres

Tabla 2. Frecuencia de trabajos de investigación según línea, áreas, temas y enfoque metodológico

Líneas/área/tema n(%)	Cualitativo 10 (11.4)	Cuantitativo 14(15.9)	Pasantía 59(67.0)	Revisión de tema 5(5.7)
L. Cuidado	8	14	59	5
A. Cuidado madre	1	1	12	1
T. Gestación	1	0	4	0
T. Pediatría	0	1	5	1
T. Rol materno	0	0	2	0
T. Puerperio	0	0	1	0
A. C. Adulto	3	4	27	1
T. Admón. medicamentos	1	2	18	0
T. Cuidado a los cuidadores	1	0	0	0
T. cuidado a los pacientes AE	0	2	6	1
T. cuidado a los pacientes en PD	0	0	3	0
T. Nutrición	1	0	0	0
A. Gestión	4	6	11	1
T. Calidad	4	4	11	1
T. Referencia y contrareferencia	0	1	0	0
T. Medidas de AS	0	1	0	0
A. Salud mental	0	2	7	1
T. Afrontamiento	0	2	1	1
A. Urgencias y D	0	1	2	1
T. Emergencias y desastres	0	1	2	1
L. Fundamentación teórica	2	0	0	0
A.F. Teóricos	2	0	0	0

*L: Línea; **A: área. ***T: tema; AE: alteraciones específicas; PD: procedimientos diagnósticos; AS: atención segura; D: desastres.

de ellos treinta y seis contestaron la encuesta; 94.4% desean investigar o continuar haciéndolo y 83.3% manifestaron conocer las áreas y líneas de investigación de la facultad. El área del conocimiento de enfermería que prima para investigar se relaciona con cuidado al adulto, seguido por cuidado a la madre y el niño (Figura 1).

El vacío de conocimiento propio de los docentes estaba conexo con la apropiación del método. Los temas específicos y la formación académica fueron carencias que los encuestados reportaron con más frecuencia (Figura 2). Dentro de los aspectos facilitadores del proceso de investigación se destacaron la motivación y la estructura del grupo. Los recursos que se deberían fortalecer eran la disponibilidad de tiempo y el apoyo económico (Figura 3). Los docentes recomendaron mejorar los incentivos económicos y asignar tiempo para realizar investigación (Figura 4).

El total de docentes que al momento de la recolección de datos no tenía registrada su hoja de vida en CvLac fueron 21 (58.3%) y adujeron dificultad en el acceso a la plataforma ScienTI o déficit en las habilidades propias para diligenciarlo (Figura 5).

Discusión

La mayoría de los trabajos de investigación se encontraron en la línea de cuidado a las personas, resultado coherente con lo reportado por Murrain en 2009, cuando afirma que el 99% de los trabajos desarrollados en las especializaciones de la facultad de enfermería abordan el adulto como sujeto de cuidado desde 1999, consistente con la orientación de las mismas hacia estos sujetos de atención⁶ y concordante con los procesos simbióticos de investigación-enseñanza de la facultad, que apuntan a un egresado preparado para participar en forma activa en la solución de problemas reales

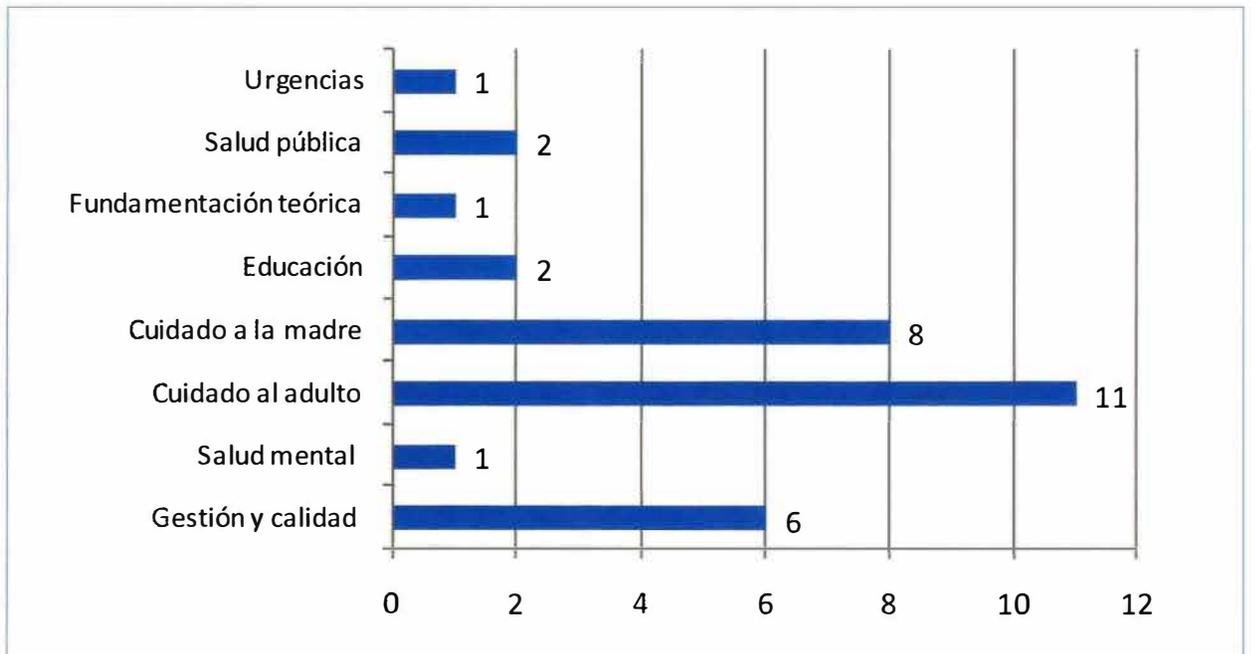


Figura 1. Áreas de interés de los docentes para investigar.

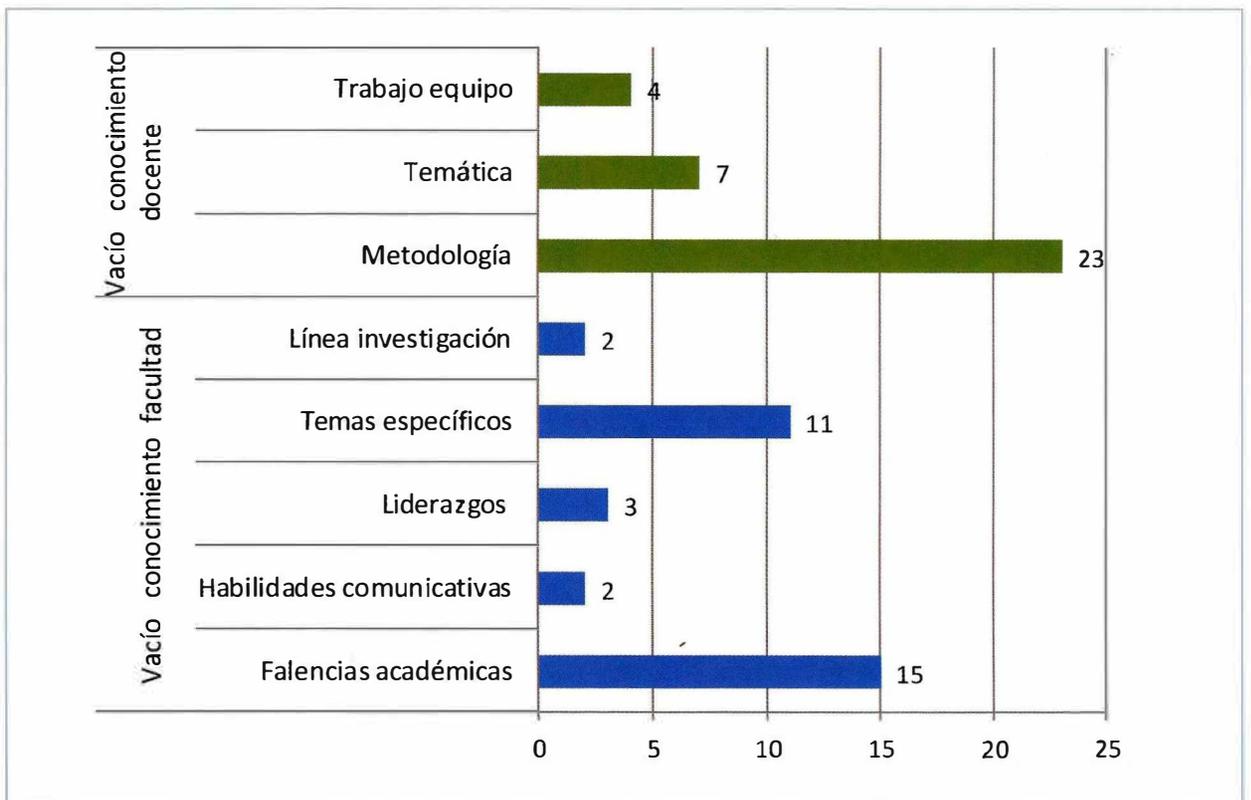


Figura 2. Vacíos percibidos por los docentes.

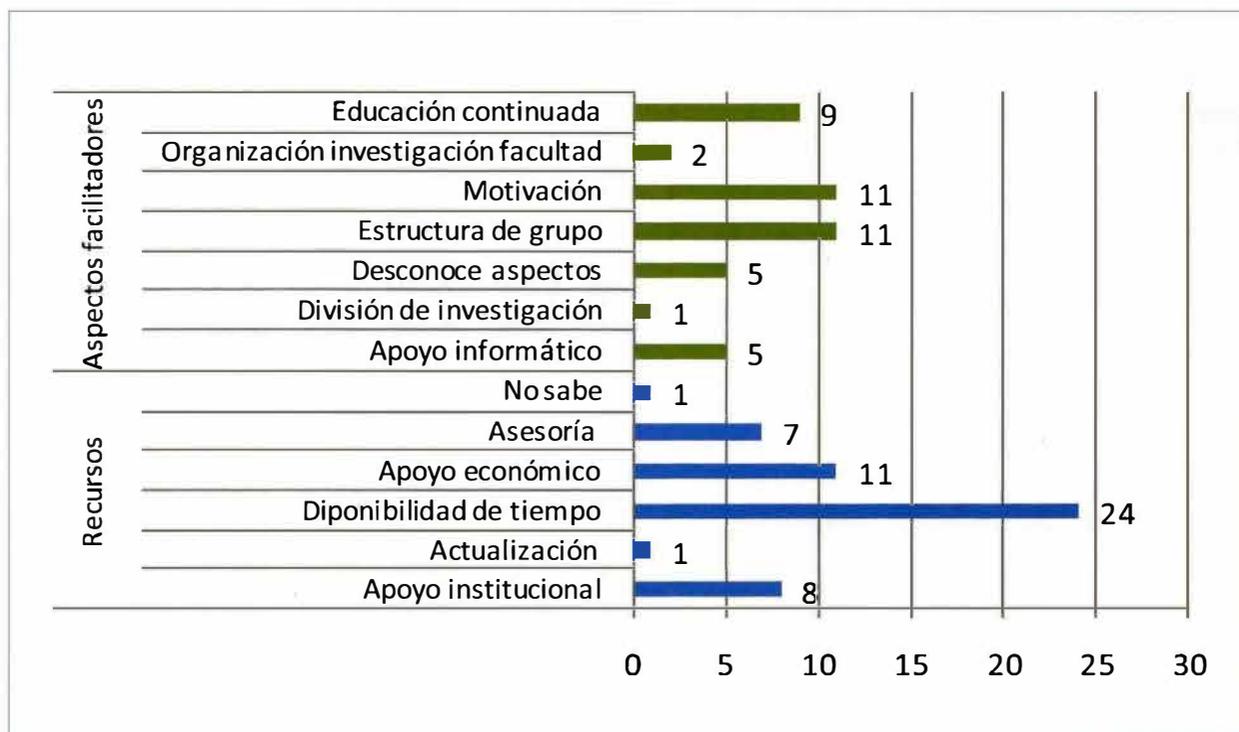


Figura 3. Recursos y aspectos facilitadores.

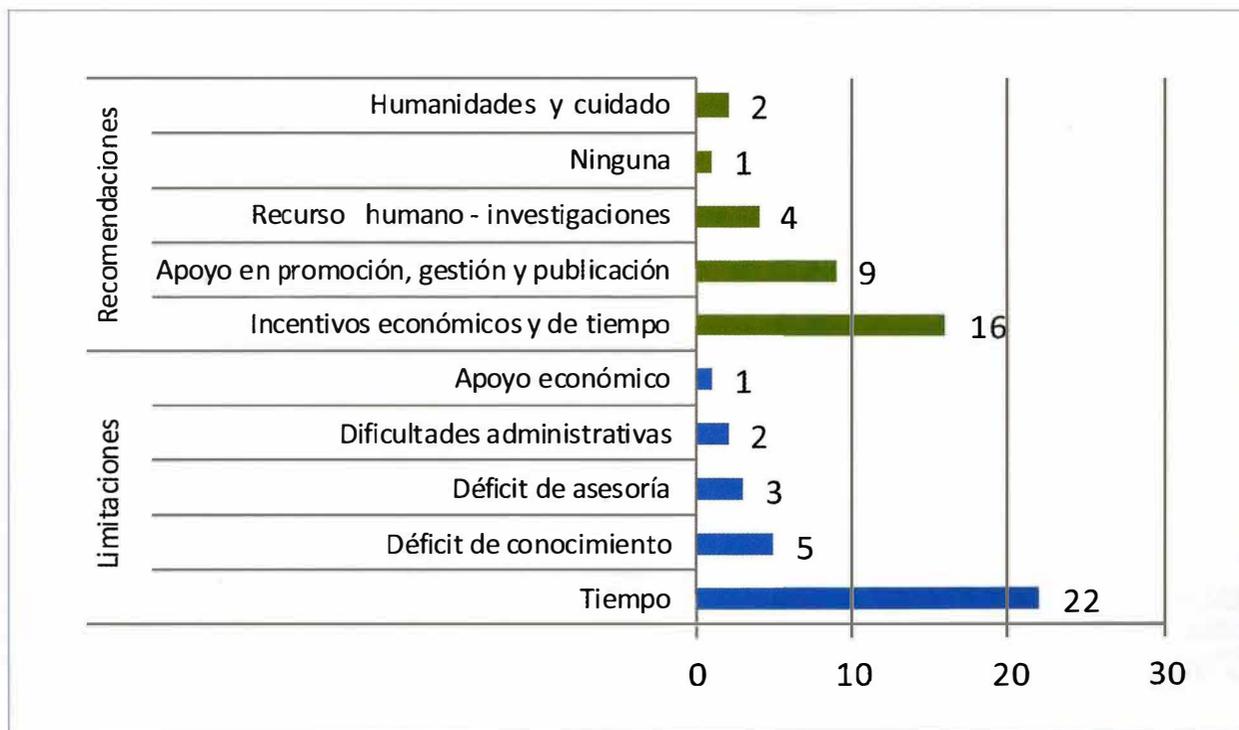


Figura 4. Recomendaciones y limitaciones.

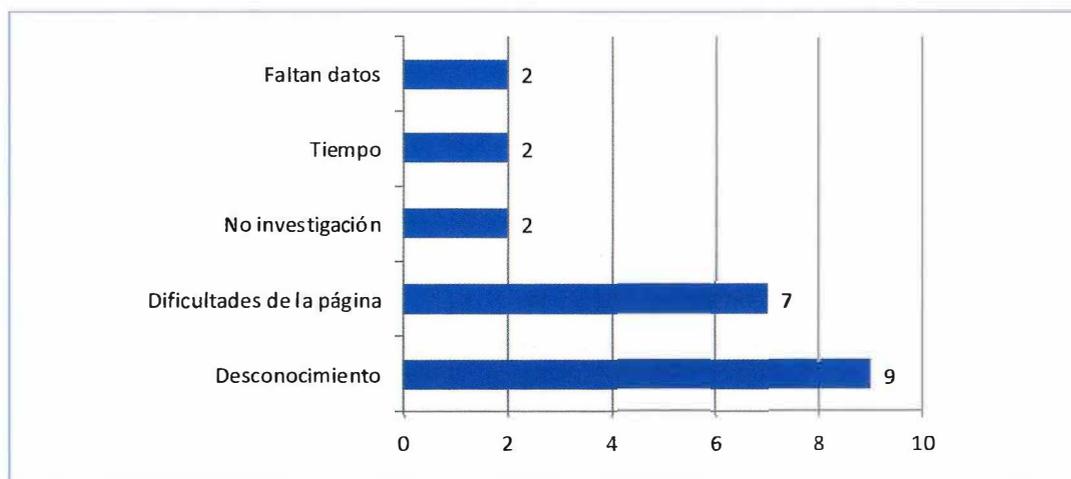


Figura 5. Razones de no registro a CvLac

de salud con un alto sentido ético, humanístico, con énfasis clínico enmarcado en los valores individuales y colectivos que le inspiren un profundo respeto por la dignidad humana⁷

El 23.9% de los trabajos del área de cuidado al adulto se enfocaron en la administración de medicamentos, tema de especial importancia en el ejercicio de la enfermería, expuesto desde las leyes 911 de 2004 y 266 de 1996 que hacen referencia específica a los deberes del profesional de enfermería frente a la prescripción de medicamentos^{8,9}, hasta el desarrollo de investigación relacionada con la solución de problemas de la práctica¹⁰ y pretendió dar respuesta a la preocupación expuesta por María Elisa Moreno en 2006 en la introducción del módulo, modelos y teorías. donde planteó la preocupación sobre los avances del conocimiento que no se ven reflejados en la práctica que constituye el mundo real de enfermería.^{11,12}

El 61.4% de los trabajos fueron pasantías, producto de la estrategia de flexibilización del currículo implementada por el programa, la cual hace parte de las alternativas de trabajo de grado de los estudiantes de pregrado que permite profundizar en una área de interés y como uno de los productos de la experiencia es realizar un informe que tiende a considerar lineamientos del método científico, consistente con el proceso de investigación formativa propio del pregrado.^{1,3} La estrategia ha resultado exitosa porque integra los componentes del currículo, la práctica y la investigación.

Se consideró incluir este tipo de trabajos en el proyecto, porque es parte fundamental de la identificación de vacíos de conocimiento, que a la vez aportan fundamentación teórica, convirtiéndose en semillero de preguntas de investigación que nutren las líneas y áreas del grupo perspectivas del cuidado.

Uno de los aspectos para mejorar reportados por los docentes fue la apropiación del método científico, lo cual llamó la atención teniendo en cuenta que la FUCS en cumplimiento de su función investigativa cuenta con una *división* que acompaña todos los procesos investigativos en las diferentes facultades. Este resultado puede relacionarse con la rotación de docentes, la cual está determinada por la necesidad de dividir los estudiantes en grupos pequeños para la ejecución de la práctica, generando un alto número de docentes que se contratan solo para ese período y al no tener continuidad no se comprometen con procesos investigativos que requieren mayor dedicación de tiempo.

Como mejoramiento del programa por sugerencia del grupo perspectivas del cuidado y de los pares académicos que los visitaron en su proceso de acreditación voluntaria, ha asumido dos estrategias: la primera, hacer contrataciones anuales que generen tiempo durante el semestre y en el período intersemestral para la realización de trabajos de investigación. La segunda, dictar talleres de capacitación en metodología de la investigación con acompañamiento permanente de la división de investigaciones para todos los docentes

que ingresan a la facultad, independiente del tipo de contratación.

La división de investigaciones estableció como estrategia el empoderamiento de los docentes de la facultad hacia el grupo, de forma tal que todos los trabajos de grado sean liderados por los docentes integrantes y que apunten hacia el interés del mismo. Además de incrementar la frecuencia de reuniones grupales con el objeto de fortalecer la discusión temática, metodológica y el análisis de las diferentes ideas de investigación.

Dentro de los aspectos destacados se encontró el incremento de interés de los docentes por investigar y el apoyo proporcionado por la universidad, que se vio reflejado en la emisión del manual de incentivos para los docentes dentro del cual los productos que tienen mayor puntaje son aquellos relacionados con procesos de investigación. La división de investigaciones ante la dificultad planteada por los encuestados para registrar su hoja de vida en CvLac, asignó una persona para que realizara el proceso y en forma simultánea entrenar a los docentes en el mismo.

El 15.9% de los trabajos de investigación del estudio se enmarcan en el método cuantitativo, cuya posible explicación sea la tendencia cuantitativa del modelo de enseñanza y la habilidad investigativa de los docentes por su perfil clínico, lo que coincide con los trabajos monodisciplinarios presentados en los coloquios donde predomina este enfoque metodológico, tanto en Colombia como en el mundo según lo publican Murrain y Orts.^{6,13}

Los docentes reconocieron como factor de motivación y una ventaja contar con un grupo de investigación estructurado, esto es concordante con el propósito de las filosofías, modelos y teorías de enfermería donde los fenómenos que deben despertar el interés investigativo en sus profesionales, son las respuestas que presenta el ser humano.¹⁴

Como expresó la doctora Henderson, la enfermería tiene un área independiente, como profesión pone al servicio de la sociedad la producción y el uso responsable del conocimiento y esto se efectúa investigando. En este sentido, es claro que la convierte en la fuente de la ciencia, es toda actividad humana orientada a descu-

brir algo desconocido, utiliza el método científico, su actuar genera un cuerpo de conocimientos tecnológicos, epistemológicos, filosóficos y en el caso específico de enfermería, teoría a nivel del cuidado de la salud que orienta el desarrollo profesional, aparte de centrar el conocimiento propio de enfermería referido a los cuidados de las necesidades básicas del individuo, disponiendo de un mayor conocimiento de los fenómenos con que se encuentra el ejercicio profesional y que trata con independencia de otros profesionales.¹⁵ La aplicación

del método científico en la práctica asistencial de la enfermera, es el *proceso de enfermería*. Este método permite a las profesionales prestar cuidados de una forma racional, lógica y sistemática¹⁴, que al trasladarlos a la investigación, hacen de la práctica clínica el contexto de la enfermería moderna.

Referencias

- 1 Colombia. Congreso. Capítulo III. Artículo 9 de la Ley 30 de 1992 Por la cual se organiza el servicio público de la Educación Superior (Diario Oficial No. 40.700 de 29 de diciembre de 1992)
- 2 Arcila O. Las líneas de investigación como elemento articulador de los procesos académicos en la universidad. *Nómadas (Col)*. 1996; Sep-Oct (5):1-139.
- 3 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Proyecto Educativo Institucional. Bogotá: FUCS; 2008.
- 4 Carrillo A, Muñoz L, Plazas M. Creación y evaluación del grupo de investigación Perspectivas del Cuidado. Definición de líneas de investigación. *Repert Med Cir*. 2009;18(3):161-5.
- 5 Polit D, Hunter B. Investigación Científica de Ciencias de la Salud. Principios y Métodos. 6a ed. Mexico: McGraw Hill Interamericana; 1994.
- 6 Murrain E. Tendencias de la Investigación en Enfermería. *Repert Med Cir*. 2009; 18(2):90-6.
- 7 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Facultad de Enfermería. Perfil del egresado [monografía en Internet]. Bogotá: Fucs; [2012]. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: <http://www.fucsalud.edu.co/index.php/programas-pregrado-fucs/programas-pregrado-enfermeria/661-perfil-estudiantes-enfermeria-fucs-fundacion-universitaria-ciencias-salud.html>
- 8 Colombia. Congreso. Capítulo III. Artículo 3 de la Ley 266 de 1996 Por la cual se reglamenta la profesión de enfermería en Colombia y se dictan otras disposiciones (Diario Oficial No. 42.710, del 5 de febrero de 1996)
- 9 Colombia. Congreso. Capítulo II. Artículo 3 de la Ley 911 de 2004 por la cual se dictan disposiciones en materia de responsabilidad deontológica para el ejercicio de la profesión de Enfermería en Colombia; se establece el régimen disciplinario correspondiente y se dictan otras disposiciones (Diario Oficial No. 45.693 de 6 de octubre de 2004).
- 10 Acosta G, Medina E. Líneas de investigación en Enfermería. *Rev Cubana Enfermer*. 1997; 13(2):103-6.
- 11 Pinto N. El cuidado como objeto del Conocimiento de Enfermería. *Av Enferm*. 2002;2(1):43.
- 12 Moreno Fergusson M. Modelos y Teorías. Directrices para la enseñanza de Enfermería en la Educación Superior. 1 ed. Bogotá: ACOFAEN; 2006.
- 13 Orts M, Cortés P, Moreno M, Arribas M. Identificación de las prioridades de investigación en enfermería en España: Estudio Delphi. *Enfermería Clínica*. 1999. Jul 27; 10(1):9-13.
- 14 Dueñas R. Proceso de atención de enfermería [monografía en Internet]. Madrid: Coloplast; 2000. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: <http://www.terra.es/personal/duenas/pae.htm>
- 15 Duran de Villalobos M. Enfermería, desarrollo técnico e investigativo. Bogotá: Universidad Nacional. Facultad de Enfermería; 1998.

CONSTRUCCIÓN, VALIDEZ DE APARIENCIA Y CONFIABILIDAD DE UN CUESTIONARIO PARA EVALUAR LA CENTRAL DE ESTERILIZACIÓN

Mallerly Carolina Garzón Martínez*

Resumen

Introducción: la central de esterilización es una de las áreas más importantes en el control de infecciones de un hospital, debe ofrecer óptimas condiciones de calidad y regirse por un manual de buenas prácticas en esterilización que garantice la calidad de la atención y regule las actividades que allí se desarrollan. *Objetivo:* construir, validar la apariencia, confiabilidad y aplicar un cuestionario para evaluar las condiciones de la central de esterilización. *Resultados:* se construyó un cuestionario mediante consenso de expertos compuesto por 470 ítems subdivididos en tres capítulos: procesos en áreas, métodos de esterilización y garantía de la calidad. Dos observadores lo aplicaron en cuatro centrales de esterilización de Bogotá DC. Se estableció el acuerdo interobservador por medio del índice de Kappa obteniendo en la institución uno un índice de 0,76, en las dos 0,91, en tres 0,93 y en la cuatro 0,98. *Conclusión:* el índice de Kappa final de 0.98 demuestra que hay muy buena concordancia entre las observaciones realizadas con el cuestionario, por lo tanto se puede establecer que este es un instrumento válido y confiable para evaluar las condiciones de la CE.

Palabras clave: central, esterilización, cuestionario, evaluación, calidad.

Abreviaturas: CE, central de esterilización;

DETERMINING THE APPEARANCE OF VALIDITY AND RELIABILITY OF AN EVALUATION QUESTIONNAIRE APPLIED IN STERILIZATION CENTERS

Abstract

Introduction: the sterilization center is one of the most important areas for infection prevention in a hospital. It must offer optimal quality conditions and must implement best practices through a sterilization manual which ensures quality of care and regulates all activities. *Objective:* to determine the appearance of validity and reliability of an evaluation questionnaire applied to sterilization centers. *Results:* a consensus of experts designed a questionnaire including 470 items subdivided into three chapters: area procedures, sterilization methods and quality assurance. Two observers applied the questionnaire in four sterilization centers in Bogotá DC. Interobserver agreement was reported as a kappa index obtaining an index of 0.76 in institution one, 0.91 in institution two, 0.93 in institution three and 0.98 in institution four. *Conclusions:* the final kappa index of 0.98 demonstrates a high agreement between observers when this questionnaire is applied, thus, it can be determined that this is a valid and reliable instrument for evaluating sterilization centers.

Key words: center, sterilization, questionnaire, evaluation, quality.

Fecha recibido: mayo 4 de 2012 - Fecha aceptado: junio 29 de 2012

* Instrumentadora Quirúrgica, especialista en docencia universitaria, Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

** Liceth Villamizar, Carlos Castro MD, Lizeth Beltrán: Asesores metodológicos División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La CE es un servicio que recibe, acondiciona, procesa, controla y distribuye¹ los insumos medicoquirúrgicos y material (apósitos, gasas, mechas, cotonoides etc.), no solo del área quirúrgica sino del resto del hospital. El suministro de estos elementos exige procedimientos de baja, media y alta complejidad. Además la CE debe velar por la calidad en los procesos de desinfección de todos los servicios de la institución. Es una sección de alto impacto en el control de las infecciones adquiridas en el hospital y sobre esta recae la responsabilidad del procesamiento de los insumos; si ocurren fallas, el resultado final de los dispositivos médicos no serán satisfactorios y por lo tanto repercute en la calidad del servicio prestado al paciente.

Hoy día la CE se concibe con un concepto diferente, como una subempresa dentro de las instituciones de salud. Los bienes y servicios que provee no solo son de tipo económico, sino que además deben ser seguros y de alta calidad. Esto ha llevado a la necesidad de centralizar los procesos, realizando todas las etapas de esterilización como son la limpieza, descontaminación, inspección, preparación, empaque, esterilización, almacenamiento y distribución, en un mismo recinto físico. Este sistema se considera más eficiente y seguro, debido a que existe supervisión por parte de una persona calificada, con criterios uniformes y manejo racional de los recursos.

El manual único de estándares y de verificación del sistema de habilitación², refiere que la CE debe estar a cargo de un instrumentador quirúrgico o enfermera profesional y en aquellos lugares en que no se pueda contar con el personal mencionado, lo hará una auxiliar en enfermería. El personal contratado debe ser bien seleccionado, capacitado y evaluado en forma periódica, ya que de él depende en gran medida la garantía de calidad de los procesos.

En Colombia se estableció el *Manual de Buenas Prácticas de Esterilización* Resolución 02183 de 2002, como una herramienta del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud (SOGC), en donde están descritas las normas básicas de los proce-

dos y actividades de la CE³, su implementación está reglamentada en el sistema único de habilitación de las instituciones prestadoras de servicios de salud.⁴ Existen documentos de apoyo en donde se hacen esfuerzos orientados a la vigilancia, prevención y control de las infecciones intrahospitalarias, con el fin de mejorar la calidad de la prestación del servicio por medio de las CE. Aunque en Colombia se cuenta con normas, procedimientos y recomendaciones, es de gran importancia que las instituciones hospitalarias y los entes de vigilancia y control implementen herramientas de evaluación de cada uno de los procesos y actividades, orientados a garantizar la calidad de todos los insumos. Lo anterior exige la necesidad de diseñar un instrumento que permita evaluar y verificar las condiciones de la CE en todos los aspectos. El objetivo del trabajo es construir, validar la apariencia, confiabilidad y aplicar un cuestionario para evaluar las condiciones de la CE.

Materiales y métodos

El tipo de diseño consiste en la validez de apariencia y confiabilidad de un cuestionario para evaluar las condiciones de la CE. La investigación se desarrolló en tres etapas:

Etapas I: para la construcción el cuestionario se convocó un grupo de cuatro expertos en CE, a quienes se les entregó un manual para la realización de los ítems y la estructura de los mismos. Se construyeron en forma individual basados en la normatividad vigente, la literatura existente y su experiencia en la coordinación de CE. Evaluaron de manera individual la pertinencia y relevancia de cada ítem, después se realizaron tres reuniones para el consenso de expertos, dando como resultado un cuestionario compuesto por 470 ítems.

Etapas II: dos observadores aplicaron el cuestionario construido por los expertos en la CE de la institución 1. Los datos fueron tabulados en Excel, utilizando el paquete estadístico Stata versión 10.0, luego se estableció el acuerdo interobservador por medio del índice de concordancia Kappa de Cohen. Analizados los ítems que presentaron desacuerdos se realizaron ajustes en su

redacción. Se calculó el índice de concordancia Kappa (valor K) entre los dos observadores de acuerdo con la siguiente escala⁵ de la **Tabla 1**.

Etapa III: los dos observadores aplicaron el cuestionario en tres CE de instituciones de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá DC. Después se estableció el valor K, se analizaron los ítems que presentaron desacuerdos y se realizaron los ajustes pertinentes.

Resultados

Etapa I: se elaboró un cuestionario con 470 ítems para evaluar las condiciones de la CE, conformado por tres capítulos que se describen en la **Tabla 2**. La estructura de cada plantilla de evaluación construida por los expertos se presenta en la **Tabla 3**.

Etapa II: los observadores aplicaron el cuestionario en la CE de la institución 1 y se obtuvo un índice Kappa de **0,76** (IC 0,69 -0,83).

Etapa III: se procedió a continuar en tres CE de diferentes instituciones de la ciudad de Bogotá DC. En la institución 2 se obtuvo un índice Kappa de **0,91** (IC 0,87 – 0,96); en la institución 3 fue **0,93** (IC 0,89 – 0,97) y en la 4 de **0,98** (IC 0,96 – 100) (**Tabla 4**).

Discusión

La CE es uno de los proveedores internos más importantes de insumos medicoquirúrgicos debido al impacto que tiene en el control de las infecciones intrahospitalarias y en la atención de calidad a los pacientes. Por lo tanto, es importante adoptar un sistema de evaluación y verificación que permita realizar auditoría interna para garantizar la calidad en los procesos de esterilización. El cuestionario integra los aspectos referentes a las áreas, métodos de esterilización y garantía de la calidad en centrales. El proceso de evaluación integral de las condiciones de la CE es fundamental, para establecer el cumplimiento correcto de los procesos e induce a tomar medidas para el mejoramiento continuo.

En la aplicación del cuestionario realizada en la CE de la institución 1, se obtuvo un índice Kappa de 0,76, por lo tanto la fuerza de la concordancia fue **buena**, el acuerdo entre los observadores fue de 91,4%; en la institución 2 se obtuvo un **índice de 0,91** con un acuerdo de 96,9%; en la institución 3 fue de 0,93 con un acuerdo de 97,5% y en la 4 de 0,98 y un acuerdo final de 99,5%. Con estos valores se puede observar que la fuerza de concordancia que obtuvo al final el cuestionario está descrita en el rango más alto como **muy buena**.

Conclusiones

El resultado de este proyecto es un cuestionario que permite evaluar y verificar las condiciones de la CE y puede ser usado por los coordinadores de las centrales para hacer auditoría interna o por evaluadores externos.

Tabla 1. Escala índice de concordancia Kappa

Fuerza de la concordancia	
Valor K	
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Tabla 2. Capítulos y temas que conforman el cuestionario

Capítulo 1	Capítulo 2	Capítulo 3
Áreas de la CE	Métodos de esterilización	Gestión en CE
Recepción y lavado	Calor húmedo y calor seco	Recurso humano
Inspección y empaque	Óxido de etileno.	Registros
Preparación de paquetes y materiales	Plasma de peróxido de hidrógeno	Guías de proceso
Esterilización	Equipo gas de formaldehído	Trazabilidad
Almacenamiento y distribución	Ácido peracético en equipo	Dispositivos médicos de un solo uso

Tabla 3. Plantilla de evaluación



**CUESTIONARIO PARA EVALUAR LAS CONDICIONES DE LAS CENTRAL DE ESTERILIZACIÓN
RECEPCIÓN Y LAVADO**

PROCESO	SI	NO	NO APLICA	OBSERVACIONES
DESCRIPCIÓN	1	0		
1 Se disminuye la carga microbiana de los elementos quirúrgicos con jabón enzimático en el sitio de uso (Sumergiéndolo, humedeciéndolo con atomizador o manteniéndolo con un paño húmedo).				
2 El instrumental se transporta al área de lavado de la CE en un recipiente cerrado evitando derrames.				
3 Se realiza el proceso de recepción y verificación en forma manual o por código de barras, cualitativa y cuantitativamente.				
4 Se diligencia el registro de cada equipo o dispositivo médico (con fecha, nombre de equipo, número de sala, estado completo o incompleto, recibo, entrega, observaciones).				
5 Se identifican los elementos y su forma de lavado manual o mecánico.				
6 Se prepara la solución de detergente enzimático de acuerdo con las instrucciones del fabricante.				
7 Se registra la fecha de preparación del detergente enzimático.				
8 Lavado manual; los elementos con piezas compuestas se desarticulan y se sumergen en detergente enzimático, según ficha técnica.				
9 Se fricciona el instrumental con cepillo de cerdas suaves así como los elementos canulados.				
10 Se enjuaga cada elemento con abundante agua blanda o desmineralizada.				
11 Las piezas canuladas se enjuagan con agua blanda a presión.				
12 Se seca cada elemento con un paño suave que no suelte motas o con aire comprimido.				

Tabla 4. Resultados

Institucion	Valor K	Acuerdo	Error Estándar	Intervalo de confianza (IC)
1	0,76	91,4%	0,047	(0,69 – 0,83)
2	0,91	96,9%	0,048	(0,87 – 0,96)
3	0,93	97,5%	0,048	(0,89 – 0,97)
4	0,98	99,5%	0,048	(0,96 – 1,00)

Según los resultados de este proyecto se puede determinar que la evaluación realizada con este instrumento arroja resultados válidos y confiables sobre las condiciones de la CE, de tal manera que puede determinarse el cumplimiento de acuerdo con estándares preestablecidos, permitiendo la toma de decisiones con cursos de acción apropiados enfocados a mejorar la calidad de los procesos. Por lo tanto, el cuestionario de evaluación responde a las necesidades de los procesos de aseguramiento de la calidad en la prestación de servicios de salud en Colombia, a partir de los lineamientos del sistema único de habilitación y el manual de buenas prácticas en central de esterilización.

Referencias

1. OPS. Manual de Esterilización para Centros de Salud. Washington: OPS: 2008.
2. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1043 de 2006 por la cual se establecen las condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar sus servicios e implementar el componente de auditoría para el mejoramiento de la calidad de la atención y se dictan otras disposiciones. (Diario oficial 46271 de Mayo 17 de 2006).
3. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto 2309 de 2002, por el cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Esterilización para Prestadores de Servicios de Salud.
4. Colombia. Ministerio de Salud. Anexo Técnico 1. Resolución 1439 de 2002. Por la cual se adoptan los Formularios de Inscripción y de Novedades para el Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud, los Manuales de Estándares y de Procedimientos, y se establecen las Condiciones de Suficiencia Patrimonial y Financiera del Sistema Único de Habilitación de Prestadores de Servicios de Salud y los definidos como tales. (Diario oficial 45000 de noviembre 16 2002).
5. Vaughan P, Morrow Richard. Salud Comunitaria: Manual de epidemiología para la gestión de sistemas locales de salud SILOS. México: Pax; 1997.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: COMPLICACIONES INMEDIATAS UNIDAD NEONATAL, HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.

María Claudia Murcia Páez. MD*, Helen Preciado Barrera MD**, Diego Andrés Blanco Fuentes MD***, Lourdes Erenia Rojas Garzón MD****, Luis Eduardo Noguera Leguía MD****, Jennifer Lucia Villar Zapata MD****

Resumen

Objetivo: identificar las complicaciones de los recién nacidos (RN) con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en un período de dos años y describir la mortalidad, características maternas y tiempo de inicio del aporte enteral. **Métodos:** estudio observacional descriptivo en todos los neonatos hospitalizados en la unidad de RN con RCIU en el Hospital de San José, Bogotá, DC, Colombia, entre abril 2009 y marzo 2011. **Resultados:** de 7.263 nacimientos, se identificaron 140 hospitalizados con RCIU, de estos 81 simétrico (57.8%) y 59 asimétrico (42.2%). Las complicaciones más frecuentes fueron dificultad respiratoria (50.7%), ictericia (48.5%) e hipoglicemia (17.8%). Se registraron cinco muertes (3.5%) y seis casos de enterocolitis necrosante (4.2%). El estrato socioeconómico bajo (56.4%) y la desnutrición (23.5%) fueron las características maternas más frecuentes. El inicio del aporte enteral fue más común en las primeras 24 horas de vida (77.1%), sin relación directa con el desarrollo de enterocolitis. **Conclusión:** es muy importante conocer los factores de riesgo que conducen a RCIU y sus complicaciones. La desnutrición materna y estrato socioeconómico pueden jugar un papel importante en su desarrollo y en el futuro el control puede ser la base para la prevención

Palabras clave: restricción de crecimiento intrauterino, retardo del crecimiento intrauterino, desenlaces, complicaciones, recién nacidos, neonatos, desnutrición gestacional.

Abreviaturas: RCIU, restricción del crecimiento intrauterino; RN, recién nacido.

IMMEDIATE COMPLICATIONS OF INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION NEONATAL UNIT - HOSPITAL DE SAN JOSÉ BOGOTÁ DC.

Abstract

Objective: to describe the immediate (neonatal) complications of intrauterine growth restriction (IUGR), alongside with mortality rates, maternal factors and the initiation time of enteric feeding, in a two-year period. **Methods:** an observational descriptive trial was conducted including the newborn babies with IUGR hospitalized in the neonatal unit at Hospital de San José, Bogotá, DC, Colombia, between April 2009 and March 2011. **Results:** out of 7,263 births 140 neonates were diagnosed with IUGR and were admitted to the neonatal unit, 81 were classified as symmetric

Fecha recibido: diciembre 12 de 2011 - Fecha aceptado: febrero 14 de 2012

*** Pediatra Hospital de San José.

* Pediatra Neonatóloga. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital de San José Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

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

** Pediatra. Hospital de San José, Instructora Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC Colombia.

IURG (57.8%) and 59 as asymmetric IUGR (42.2%). The most common complications were respiratory distress syndrome (50.7%), jaundice (48.5%) and hypoglycemia (17.8%). Five deaths were registered (3.5%) and six cases of necrotizing enterocolitis (4.2%) were identified. The most significant maternal factors associated with IUGR were a low socioeconomic status (56.4%) and poor nutrition (23.5%). Enteric support was most often initiated during the first 24 hours after birth (77.1%), with no direct relation with the development of enterocolitis. *Conclusions:* it is extremely important to know the factors that can contribute to IUGR and subsequent complications. Maternal malnutrition and low socioeconomic status may play an important role in the development of IUGR. Adequate prenatal care may be the base for prevention in the future.

Key words: intrauterine growth restriction, intrauterine growth retardation, outcome, complications, newborns, neonates, gestational malnutrition.

Introducción

El patrón de crecimiento fetal se ve afectado por el potencial genético, la capacidad materna para proporcionar nutrientes y de la placenta para transportarlos, así como diferentes hormonas y factores de crecimiento. También depende de la localización geográfica, factores constitucionales maternos, paridad, nutrición de la madre, género fetal y gestaciones múltiples.¹

La RCIU consiste en la falta de crecimiento fetal normal que puede afectar todos o algunos segmentos corporales. Se define como pequeño para la edad gestacional (PEG) a aquel neonato con peso al nacer menor de dos desviaciones estándar (2DE) del promedio o por debajo del percentil diez (P10) para la edad gestacional en una población determinada.² Al respecto aun no hay consenso sobre si estos dos términos son diferentes: algunos autores enfatizan en que tienen distintas implicaciones¹⁻³ mientras otros los definen como equivalentes o intercambiables.⁴

Una vez realizado el diagnóstico, se puede clasificar en RCIU simétrica o proporcionada si el neonato tiene perímetro cefálico, talla y peso por debajo del P10 o < 2 DE; en cambio, si el peso está por debajo del P10 pero la talla y/o el perímetro cefálico son mayores, se llama RCIU asimétrica o desproporcionada.²

Entre las posibles etiologías de la primera se encuentran infecciones intrauterinas, anomalías cromosómicas, déficit de micronutrientes asociados con desnutrición materna y teratógenos; se ha descrito como el tipo

menos frecuente y se presenta desde el primer trimestre de la gestación o una etapa temprana (menor de 27 semanas). Por otro lado, la asimétrica se ha asociado con condiciones de la gestante como preeclampsia, hipertensión crónica y diabetes gestacional; es la forma más común y su inicio es propio del tercer trimestre.⁵

Para RCIU se registran prevalencias cercanas al 10% en países en desarrollo y es uno de los principales factores responsables de morbilidad y mortalidad infantil.² Se reporta en la literatura una incidencia 3 a 10% de los embarazos y en 20% de los óbitos²⁻⁴, incluso en nuestro país se informan frecuencias hasta de 17% de los nacidos vivos.⁶ Varios autores han demostrado altas tasas de mortalidad en RCIU convirtiéndose este en un caso de alto riesgo y mayor requerimiento de ser atendido en nuestras unidades de RN equiparable al de tratar un prematuro extremo,⁷ con un aumento entre cinco y seis veces en nacidos a término o pretérmino.⁸

Son muchas las causas maternas de RCIU, como consumo de alcohol y sustancias tóxicas, infecciones, desnutrición, trastornos hipertensivos y/o hipoxia, otras son útero-placentarias (insuficiencia placentaria), fetales (anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas) o epidemiológicas (bajo estrato socioeconómico, estatura materna, raza, paridad y gestación múltiple).^{9,10} En los últimos años se ha estudiado la relación con el grado de polución ambiental.¹¹

En RCIU se han descrito múltiples entidades que aumentan la morbimortalidad, como policitemia, ictericia e hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, asfixia perinatal, dificultad respiratoria, hipotermia, mayor tasa de infec-

ción y menos común trombocitopenia e hipocalcemia.² También hay mayor riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) e intolerancia a la vía oral sin que haya consenso sobre el momento de iniciar la alimentación enteral,⁹⁻¹² así como de displasia broncopulmonar y retinopatía, sobre todo en presencia de prematuridad sumada a bajo peso.¹³ Es controversial la asociación entre RCIU, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular.^{13,14}

Como repercusiones a largo plazo se han observado hipertensión en la niñez, síndrome metabólico, talla baja, trastornos de la pubertad y en el neurodesarrollo (incluyendo capacidad intelectual), debilidad motora de origen cerebral y trastornos del comportamiento tipo déficit de atención e hiperactividad DHA.^{7,15} Por todo lo anterior, el neonato con RCIU requiere un manejo multidisciplinario adecuado⁵ con el concurso de pediatría, neuropediatría, nutrición y endocrinología, según su evolución.

En ocasiones la RCIU pasa inadvertida y no se diagnostica; la cantidad de complicaciones, su frecuencia y el aumento en la mortalidad evidencian la necesidad del reconocimiento temprano. Se ha logrado mayor detección con medios y protocolos organizados. Aunque no hay un tratamiento *in útero*, la muerte fetal o un neonato pequeño por RCIU deben considerarse potencialmente evitables a través de una vigilancia pre y perinatal apropiadas.^{16,17} Más aún, sus complicaciones pueden prevenirse, si el manejo es y adecuado.

El objetivo de este estudio fue identificar las complicaciones en el período neonatal de los pacientes hospitalizados por RCIU y medir su frecuencia entre los nacidos vivos y todos los neonatos hospitalizados, diferenciando según tipo de RCIU y género, describiendo la mortalidad, las características maternas comunes y el tiempo de inicio del aporte enteral.

Métodos

Estudio de tipo observacional, cohorte descriptiva, de la población de RN hospitalizados en la unidad de RN del Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia, de abril 2009 a marzo 2011 con diagnóstico de RCIU

gestacional por Ballard.² Se describen las complicaciones, las características maternas y el tiempo de inicio del aporte enteral. Se excluyeron los RN con malformación incompatible con la vida diagnosticada al nacimiento o por ecografía obstétrica prenatal.

Dentro de las características maternas se incluyeron: fumadora, aquella que lo hizo antes o durante el embarazo, incluyendo la pasiva; desnutrición, definida como índice de masa corporal antes del embarazo menor a veinte o con ganancia de peso menor de 11 kg durante la gestación; trastornos hipertensivos, como hipertensión crónica, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP; consumo de alcohol y/o sustancias de abuso antes o durante el embarazo en cualquier

cantidad o frecuencia; presencia de STORCH en la madre (sífilis, citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, herpes); ocurrencia de embarazo múltiple; y estrato socioeconómico bajo considerado como uno y dos en la escala de estratificación social siendo seis el más alto y uno el bajo.

Si el RN tenía perímetro cefálico, talla y peso por debajo de P10 para edad gestacional se catalogó como *RCIU simétrica*, mientras que con peso por debajo de P10 para edad gestacional, pero talla y/o perímetro cefálico por encima de P10, se rotuló *RCIU asimétrica*.²⁻³

Dentro de las complicaciones se incluyeron: *hipoglicemia*, niveles sanguíneos <47 mg/dl mediante glucometría, midiendo su duración en días; *poliictemia*, hematocrito >65%²; *enterocolitis necrosante* diagnosticada con criterios clínico y radiológico de la clasificación de Bell modificada¹⁸; *asfixia perinatal* por acidemia mixta o metabólica severa con pH < 7.0 en sangre arterial umbilical, APGAR de

0-3/10 por más de cinco minutos, secuela neurológica clínica en el período neonatal inmediato (convulsiones, hipotonía, coma) con evidencia de disfunción multiorgánica sistémica.²⁻¹⁰ También se tomaron en cuenta: *hiperbilirrubinemia* con ictericia que necesite fototerapia según días de vida y criterios de alto riesgo²; *dificultad respiratoria* con taquipnea, cianosis, quejido, retracción subcostal y grados de compromiso

de la oxigenación y ventilación alveolar, evaluados según escala de Silverman Anderson²; *intolerancia a la vía oral*, como no aceptación, rechazo a la vía oral, residuo patológico por sonda orogástrica (más del 40% o contenido sanguinolento u oscuro) o emesis en el RN. Se anotó el tiempo en horas de vida en el que se inició la alimentación enteral. Por último, se registró la mortalidad ocurrida durante la estancia en la unidad.

Para la recolección de datos se usó un instrumento donde se registraron datos maternos, sus antecedentes, medidas antropométricas del RN y complicaciones que se definieron para este estudio. Se tomaron las cifras del departamento de estadística sobre RN vivos mes a mes, para calcular sobre ese total la frecuencia de neonatos con RCIU hospitalizados entre los nacidos vivos y entre todos los hospitalizados. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para las variables cualitativas se reportan frecuencias absolutas y proporciones. Las complicaciones se presentan según género; las variables cuantitativas se muestran medidas de tendencia central y dispersión. La base de datos se construyó en *Microsoft Excel 2007*. El análisis de los datos se realizó en el *Software STATA 10*.

Resultados

De un total de 7.263 nacidos vivos en el período abril 2009-marzo 2011, fueron hospitalizados 1.948, dentro de los cuales se identificaron 140 que cumplían con los criterios de inclusión. Dentro de ese grupo 81 con RCIU simétrico (57.80%) y 59 asimétrico (42.20%),

Se registró la aparición de las complicaciones perinatales teniendo en cuenta el tiempo de aparición; algunos pacientes presentaron complicaciones simultáneas. Se evidenció que la principal fue el síndrome de dificultad respiratoria en 71 casos (50.7%), seguida por ictericia en 68 (48.5%), 25 cursaron con hipoglicemia (17.8%) y seis desarrollaron enterocolitis necrosante (6.3%) (**Tabla 1**). De 140 pacientes, 14 evidenciaron intolerancia a la vía oral. Murieron cuatro neonatos (2.3%) (**Tabla 1**). En el 96% de los que desarrollaron hipoglicemia la duración fue <24 horas, en uno (4%) fue de tres días y ninguno superó los siete días (**Tabla 2**).

Discriminando los resultados según género (**Tabla 3**), fue mayor la frecuencia de dificultad respiratoria e ictericia en el grupo femenino. De los cuatro fallecidos, todos tuvieron dificultad respiratoria al nacimiento, tres enfermedad por déficit de surfactante, dos peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g, uno de embarazo gemelar), y uno hemorragia pulmonar.

Las características maternas que presentaron mayor asociación con el desarrollo de RCIU fueron el bajo estrato socioeconómico en 79 casos (56.4%) y en segundo lugar la desnutrición materna en 33 (23.5%) (**Tabla 4**). El inicio de la nutrición enteral fue más frecuente en las primeras 24 horas de vida (85.7%) (**Tabla 5**).

Tabla 1. Frecuencia de complicaciones en RCIU

Complicaciones RCIU	Frecuencia n = 140	Porcentaje (%)
Dificultad respiratoria	71	50,7
Ictericia	68	48,5
Hipoglicemia	25	17,8
Intolerancia vía oral	15	10,7
Enterocolitis	6	4,3
Muerte	4	2,3
Asfixia perinatal	5	3,5
Policitemia	11	7,9

Tabla 2. Duración de hipoglicemia en RCIU

Duración de hipoglicemia	Frecuencia n= 25	Porcentaje (%)
1 día	24	96
2 - 7 días	1	4
Más de 7 días	0	0

Tabla 3. Complicaciones según género

Complicaciones	Masculino n=54 n(%)	Femenino n=86 n(%)	Total n=140 n(%)
Dificultad respiratoria	30(55)	41(47)	71(50.7)
Ictericia	26(48)	42(48)	68(48.5)
Hipoglicemia	14(25)	10(11.6)	24(17.8)
Enterocolitis	1(1.8)	5(5.8)	6(10.7)
Policitemia	5(9.2)	6(6.9)	11(7.9)
Asfixia perinatal	2(3.7)	3(3.4)	5(3.5)

Tabla 4. Características maternas en pacientes con RCIU

Características maternas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bajo estrato socioeconómico	79	56,4
Desnutrición	33	23,5
Trastornos hipertensivos	27	19,3
Consumo de alcohol y sustancias tóxicas	7	5,0
Madre fumadora	7	5,0
STORCH	3	2,1

Tabla 5. Edad de inicio de nutrición enteral en con RCIU

Inicio enteral	Frecuencia	Porcentaje (%)
0 - 12 h	108	77,1
13 - 24 h	12	8,5
25 - 48 h	13	9,2
49 - 72 h	5	3,5
73 o más	2	1,4

Discusión

En el estudio de esta población con RCIU encontramos una frecuencia de 7.1% en los pacientes hospitalizados y 1.92% con respecto al total de nacidos vivos en el hospital, cifra menor que lo informado en la literatura mundial donde la prevalencia es de 10%¹⁸, sin obtener diferencias entre simétricos o asimétricos.⁷⁻¹⁹

Observamos predominio de RCIU simétrico (57.8%), tendencia evidenciada desde el inicio de este estudio. Una limitación es la falta de homogeneidad en las definiciones pre y posnatal del RCIU y de feto normal con bajo peso por la edad gestacional. Los estudios existentes no evalúan poblaciones similares y las definiciones posnatales no coinciden con las obstétricas en el período prenatal.¹⁹

Las curvas de crecimiento fetal no son extrapolables de una población a otra, ya que factores genéticos, climáticos o socioeconómicos pueden establecer diferencias entre los rangos de normalidad. Se han propuesto curvas personalizadas, pero su utilización actual es mínima; la diferenciación etiopatogénica influye en las consecuencias fetales, neonatales tempranas o tardías, posnatales y en la edad adulta. En 60 a 70% de los casos de RCIU no se conoce el

agente causal y solo en 30 a 35% se puede establecer predominando las patologías de afectación genética (10-15%), las cuales no fueron motivo de análisis en el presente estudio.

Las limitaciones en el diagnóstico del RCIU son importantes. Se han postulado múltiples métodos de cribado gestacional del RCIU, todos ellos con baja sensibilidad intrínseca. Las medidas morfométricas maternas obtienen una sensibilidad de 30 a 40%.²⁰ La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica prenatal de la RCIU (en especial la circunferencia abdominal y el peso estimado fetal). Existen curvas de normalidad de dichas medidas, pero las tasas diagnósticas no superan el 50%.¹⁹ Las principales complicaciones en pacientes con RCIU que hicieron parte de este estudio fueron encabezadas por dificultad respiratoria (50.7%) e ictericia (48.57%) con un predominio significativo en el género femenino. Dentro de los datos más significativos encontramos que los factores de riesgo maternos tienen gran influencia en la presentación de RCIU en nuestra población. Entre estos tienen mayor peso el estrato socioeconómico bajo (56.4%) y el estado de desnutrición (23.57%), en contraposición con la literatura mundial donde lo descrito es el desarrollo de enfermedades del STORCH en el primer trimestre de la gestación^{7,20-22}, punto que nos lleva a pensar en la importancia de la teoría del déficit de micronutrientes en las gestantes; debido al tamaño de la población incluida en nuestro estudio aun no se puede afirmar una relación directa entre estos factores y el desarrollo del RCIU. El 77.1% de los pacientes inició vía oral en las primeras doce horas de vida y el 95% a las 48 h estaba recibiendo sin evidencia de aumento en la frecuencia de enterocolitis necrosante.

La discusión más importante que se genera a partir de los resultados del seguimiento y análisis de este grupo de pacientes es la gran influencia de los factores maternos en el desarrollo de RCIU como lo son la desnutrición (déficit de micronutrientes) y el estrato socioeconómico bajo, lo cual nos abre la puertas para ampliar investigaciones en este campo de acción, para buscar y desarrollar estrategias que disminuyan las complicaciones de nuestros pacientes hospitalizados y a su vez crear escalas propias de crecimiento según

la antropometría y genética de nuestra población, debido a que queda demostrado que el recién nacido que padece RCIU es de alto riesgo y el desconocimiento del adecuado tratamiento de la patología nos puede llevar a manejos errados y pobre pronóstico, no solo en la etapa neonatal sino incluso una alteración en el crecimiento y desarrollo general del paciente, afectando la capacidad intelectual y la habilidad motora.^{7,19,20}

Conclusiones

Los RN con RCIU conforman un grupo importante de pacientes a los cuales nos vemos enfrentados en nuestro actuar médico como pediatras. Es de suma importancia conocer y entender los posibles factores de riesgo que conducen a esta patología, así como las múltiples complicaciones ya sea en la etapa perinatal, infancia, adolescencia o adultez.

Durante el desarrollo de este estudio encontramos una prevalencia de RCIU similar a la descrita. Sin embargo, la forma simétrica de RCIU se presentó con más frecuencia en quienes requirieron hospitalización, situación que difiere, como ya expusimos, con la literatura. Dentro de las posibles causas que podrían estar asociadas con el desarrollo del RCIU simétrico encontradas durante la investigación están la desnutrición materna y el estrato socioeconómico bajo como factores de riesgo, aunque debido al tamaño de la población incluida no se puede afirmar una relación directa entre estos factores y el desarrollo del RCIU.

No contamos en Colombia con tablas de antropometría que hayan sido diseñadas basadas en las características de nuestra población, tanto para la madre como para el recién nacido, y la extrapolación de tablas puede llevarnos bien al sobre o al subdiagnóstico, lo cual expone a los de alto riesgo para el desarrollo de patologías secundarias al RCIU, quedando sin seguimiento e intervención adecuadas.

La RCIU es una patología compleja que no debemos ignorar. La sospecha nos debe alertar sobre la búsqueda y prevención de noxas que puedan llevar al aumento de la morbimortalidad para así lograr intervenciones adecuadas y exitosas. Es necesario la realización de estudios que aclaren cuáles son los verdaderos factores

de riesgo maternos, ambientales o fetales, que conduzcan a la restricción del crecimiento, así como al estudio de las complicaciones y su posible prevención. Todo lo que se haga en este ámbito nos permitirá a tener niños sanos y por consiguiente población colombiana con mejores condiciones y calidad de vida.

Referencias

- Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):257-69.
- Desay N. Intrauterine Growth Retardation (Small for Gestational Age Infant). In: Gomella TL, Eyal FG, Zenk K, editors. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs.* 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2004.
- Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician.* 1998 Aug; 58(2):453-7.
- Lawrence EJ. Part 1: a matter of size: evaluating the growth-restricted neonate. *Adv Neonatal Care.* 2006 Dec;6(6):313-22.
- Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008 Jun;32(3):219-24.
- Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 2):1592S-6S.
- Rivka H, Regev, Brian Reichman, MB. Prematurity and intrauterine growth retardation—double jeopardy?. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 453- 73.
- Lackman F, Capewell V, Richardson B, dasilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Apr;184(5):946-53.
- Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F53-F59.
- Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Armon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003 Aug;143(2):186-91.
- Bassan H., et al. "Intrauterine growth-restricted neonates born at term or preterm: how different?. *Pediatr Neurol.* 2011; 44(2) 122-30.
- Kim OJ, Ha EH, Kim BM, Seo JH, Park HS, Jung WJ, et al. PM10 and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul. *J Occup Environ Med.* 2007 Dec; 49(12):1394-402.
- Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Vefring H, Austgulen R. Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia: a prospective study in Norway. *Obstet Gynecol.* 2001. Aug; 98(2):289-94.
- Robel-Tillig E, Vogtmann C, Faber R. Postnatal intestinal disturbances in small-for-gestational-age premature infants after prenatal haemodynamic disturbances. *Acta Paediatr.* 2000 Mar; 89(3):324-30.
- Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet.* 2004 Sep 25;364(9440):1135-40.
- Simmons RA, Flozak AS, Ogata ES. The effect of insulin and insulin-like growth factor-1 on glucose transport in normal and small for gestational age fetal rats. *Endocrinology.* 1993 Sep;133(3):1361-8.
- Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):477-88.
- Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004 Sep 17;305(5691):1733-6.
- Gómez Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content?. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):157-60.
- Kady M, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;18(3):397-410.
- Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36(4):277-81.
- Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005 Nov;81(11):889-900.

ALTERACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN RECIÉN NACIDOS CON pH ARTERIAL DE CORDÓN UMBILICAL MENOR O IGUAL A 7,18

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DICIEMBRE 2009 A MARZO 2012

Maria Claudia Murcia MD*, Sergio Velandia MD**, Estrella Duran MD***, Maria Carolina Uribe MD***, Dolly García MD***, Nathalia Saavedra MD****, María Alejandra Suárez MD****

Resumen

La depresión neonatal moderada y la asfixia perinatal son poco frecuentes en nuestro medio (2% en la unidad neonatal). El pH arterial del cordón umbilical ≤ 7.00 implica mayor riesgo de compromiso multiorgánico, aunque no es claro el pronóstico entre 7.00 y 7.18. El objetivo es describir la frecuencia de alteraciones clínicas y paraclínicas en los neonatos con Apgar ≤ 6 al primer minuto, cuyos gases arteriales de cordón cursaron con pH ≤ 7.18 en el período diciembre 2009 a marzo 2012 en el Hospital San José de Bogotá DC. *Metodología:* estudio descriptivo prospectivo relativo a la frecuencia de alteraciones por sistemas en los neonatos que cumplieron criterios de inclusión. También se registraron los fallecimientos. *Resultados:* se incluyeron 52 pacientes, 45 con pH entre 7,11 y 7,18. La alteración más frecuente fue hepática, la dishidrogenia láctica estuvo elevada (100%) en quienes se realizó la medición, dos casos desarrollaron ecefalopatía (pH 6,96 y 7,13), y no se registró enterocolitis necrosante en dos hubo compromiso renal (oliguria). Cinco fallecieron durante el estudio con pH ≤ 7.00 . *Conclusiones:* aunque el pH ≤ 7.00 se considera la mejor evidencia de asfixia perinatal y es predictor de morbimortalidad, los pacientes entre pH 7.00 y 7.18 requieren evaluación y vigilancia clínica porque presentan alteraciones multisistémicas de gravedad variable e incluso muerte.

Palabras clave: gases arteriales de cordón umbilical, pH, recién nacido, depresión neonatal, asfixia perinatal, complicaciones multisistémicas

Abreviaturas: RN, recién nacido; DN; depresión neonatal; AP, asfixia perinatal.

CLINICAL AND LABORATORY ALTERATIONS IN NEWBORNS WITH A CORD ARTERIAL pH LESS OR EQUAL TO 7.18

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DECEMBER 2009 TO MARCH 2012

Abstract

Moderate neonatal respiratory depression and perinatal asphyxia are uncommon in our setting (2% at the neonatal unit). Arterial cord pH < 7.00 infers a higher risk of multisystem complications, although prognosis is still not clear for pH values between 7.00 and 7.18. Objective: to describe clinical and laboratory alterations in neonates with a score < 6 on the one-minute Apgar assessment and cord arterial pH < 7.18 , between December 2009 and March 2012,

Fecha recibido: junio 15 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 28 de 2012

* Pediatra neonatóloga, Jefe del Depto. de Pediatría Hospital de San José, 2008-2011. Bogotá DC, Colombia.

** Pediatra Adscrito, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

*** Pediatra, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

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

at Hospital San José de Bogotá DC. **Methodology:** a descriptive prospective study on the frequency of multisystem involvement in neonates who met the inclusion criteria. Deaths were also recorded. **Results:** 52 patients were included, 45 had a pH between 7.11 and 7.18. Liver disorders and elevated lactate dehydrogenase (100%), when measured, were the most common manifestations. Two cases developed encephalopathy (pH 6.96 and 7.13), two presented renal failure (oliguria). Necrotizing enterocolitis was not evidenced. Five babies with a cord pH < 7.00 died during the trial. **Conclusions:** although a cord pH < 7.00 is considered the best evidence of perinatal asphyxia and constitutes a morbidity and mortality predictor, patients with a pH value between 7.00 and 7.18 require evaluation and monitoring, for they present with multisystem involvement of varied severity including death.

Key words: umbilical cord arterial gases, pH, newborn, neonatal depression, perinatal asphyxia, multisystem complications.

Introducción

La asfixia es definida como una alteración del intercambio de gases que lleva a cambios bioquímicos como hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica. El feto que padece un episodio tiene el riesgo de desarrollar encefalopatía hipóxica isquémica y compromiso multiorgánico.¹ Sigue siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad a largo plazo y su incidencia varía entre 1 a 5% en los países en desarrollo.^{2,3} Se relaciona en especial con la edad gestacional y el peso al nacer. En neonatos menores de 36 semanas de gestación la incidencia es de 9% y en los a término se estima en 0.5%. Aumentada en hijos de madres diabéticas o toxémicas, en restricción del crecimiento intrauterino y en presentación de pelvis, causa el 20% de la mortalidad perinatal.

La incidencia de la encefalopatía hipóxico isquémica principal alteración de la AP ocurre entre dos y nueve por cada mil nacidos vivos. Se considera que hasta el 17% de las parálisis de los lactantes a término se asocian con eventos hipóxicoisquémicos neonatales. Las secuelas de la AP sin presencia de parálisis cerebral se presentan hasta en el 42% de los casos. El daño por hipoxia e isquemia afecta cualquier tejido, existen reportes en la literatura de compromiso renal en el 50% de los pacientes, seguido de sistema nervioso central (28%), cardiovascular, (25%) y pulmonar (23%).⁴

El cuadro clínico depende del compromiso multisistémico, puede cursar con alteraciones cardiovasculares

(hipotensión, taquicardia, pobre perfusión, necrosis miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva)⁵, renales (necrosis tubular y/o insuficiencia renal aguda, oliguria transitoria en las primeras 24 horas, oliguria persistente 36 horas o más)⁴, gastrointestinales (enterocolitis que puede ocurrir hasta los cinco o siete días de edad)⁶, pulmonares (hipertensión pulmonar persistente, aspiración de meconio)⁷ y hematológicas (trombocitopenia).^{2,8}

Los criterios diagnósticos de encefalopatía del RN por evento hipóxico incluyen acidemia mixta o metabólica severa, demostrada en gases arteriales de cordón umbilical con pH < 7.00, Apgar ≤ 5 más de cinco minutos, manifestaciones neurológicas en el período neonatal inmediato (convulsiones, hipotonía, coma) y/o evidencia de disfunción multiorgánica.^{2,7,9,10} En nuestra unidad de recién nacidos la DN moderada se define cuando existe Apgar ≤ 6 al minuto y los cinco minutos, pH de gases arteriales de cordón umbilical menor < 7.18 y > 7,0, y base exceso de -15 a 19 con el paciente asintomático a los diez minutos.

El protocolo varía dependiendo si se trata de DN moderada o AP. En el primer caso se hospitaliza el paciente, se suspende la vía enteral durante 24 horas dado el riesgo de enterocolitis⁶ y se realizan estudios de extensión para descartar compromiso multisistémico, así como monitoreo neurológico estricto. En AP se procede igual pero se suspende la alimentación enteral durante 72 horas. El RN con pH a ≤ 7.18 presenta mayor riesgo de compromiso neurológico y multiorgánico en comparación con aquellos con valores superiores,

siendo esto importante en el grupo con $\text{pH} \leq 7.00$ (que clasificamos como asfixia perinatal) y el de mayor incidencia de alteraciones.^{1,9} Sin embargo de los cinco pacientes que fallecieron durante el estudio solo uno presentó $\text{pH} < 7.00$.

El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de alteraciones en los casos de DN moderada y aquellos con AP para establecer la ocurrencia de estas en el grupo con pH entre 7.01 y 7.18, evaluando la pertinencia del manejo actual en nuestra unidad para evitar el sobretratamiento, así como establecer la mortalidad ante $\text{pH} \leq 7.18$.

Métodos

Estudio descriptivo prospectivo al que ingresaron los RN del Hospital de San José con DN moderada o AP del 1° de diciembre de 2009 al 31 de marzo de 2012, usando como criterios de inclusión: RN con Apgar ≤ 6 al minuto (de acuerdo con la frecuencia cardíaca, tono, irritabilidad refleja, color, respiración), gases arteriales de cordón umbilical con $\text{pH} \leq 7.18$ (muestra obtenida por el pediatra o neonatólogo encargado de adaptación neonatal de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos³, con doble cierre, extracción con jeringa con heparina, obtención de sangre de arteria y vena umbilicales para evitar sesgo de medición por el origen de la muestra, procesada en un lapso menor de 60 minutos), RN con peso ≥ 1.500 gramos y edad gestacional ≥ 34 semanas por Ballard. Los criterios de exclusión fueron sospecha o evidencia de una malformación mayor (consecuencias estéticas importantes o que requiera atención médica obligada incluyendo tratamiento quirúrgico) por diagnóstico clínico o paraclínico, madre con trombocitopenia ≤ 100.000 , o bien sospecha o confirmación de infección por toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes, sífilis o VIH que al nacer el RN presente signos de infección congénita con afección de uno o más órganos (calcificaciones cerebrales, microcefalia, hepatomegalia). Aquellos que fueron incluidos se hospitalizaron para estudio paraclínico y seguimiento clínico.

A las 24 horas de vida se realizaron los siguientes paraclínicos: hemograma con recuento automatiza-

do de plaquetas, nitrógeno ureico (BUN), creatinina sérica, aspartato aminotransferasa (TGO), alanino aminotransferasa (TGP), calcio, bilirrubina directa, deshidrogenasa láctica (LDH) y monitoreo hemodinámico y neurológico. De acuerdo con las alteraciones halladas se definieron las siguientes variables dentro del estudio: *pH*, medido en gases arteriales de cordón con dos decimales teniendo en cuenta valores ≤ 7.18 ; *género*; puntuación Apgar realizada por el pediatra y/o neonatólogo en sala de partos al primer y quinto minutos de vida; *peso*; *vía del parto*; *presentación*; *alteración neurológica*, cualquiera según la clasificación de Sarnat (dos y tres) aplicada a las 24, 48 y 72 horas de vida¹¹; *alteración hepática*, definida como la elevación de enzimas (TGO/TGP) con valor ≥ 100 UI/l y/o LDH más de 1,5 veces el valor del límite superior del normal y/o elevación de la bilirrubina directa $> 0,20\%$ del total^{12,13}; *alteración muscular*, incluye valor de LDH elevado; *alteración miocárdica*, se presenta cuando existe elevación de la troponina T $> 0,2$ $\mu\text{g/l}$ y/o alteración en el ecocardiograma (hipertensión pulmonar, insuficiencia tricúspide o mitral, o bien lesión miocárdica hipóxico isquémica)^{5,14-16}; *alteración renal*, cuando la creatinina es $\geq 1,5$ mg/dl a las 24 horas de nacido y/o un gasto urinario inferior a 1 ml/k/hora .¹⁷ *Trombocitopenia*, si el recuento manual de plaquetas es $< 100.000/\text{dl}$ ⁸; *enterocolitis necrosante*, si las manifestaciones clínicas son compatibles con la clasificación de Bell modificada¹⁸; *alteración respiratoria*, cuando requiere FIO_2 0.40 por más de cuatro horas y/o requerimiento de intubación orotraqueal en cualquier momento desde el nacimiento y durante el tiempo de seguimiento; *hipoglicemia*, definida como la presencia de glucometría menor a 47 mg/dl , cada ocho horas, durante los tres primeros días de vida¹⁹; *hipocalcemia*, cuando el valor de calcio total es < 7 mg/dl ²⁰ y *mortalidad*, si el paciente fallece durante el seguimiento hospitalario.

Se realizó un análisis descriptivo evaluando las diferentes variables establecidas que son relacionadas con el compromiso multisistémico y el pH analizado en gases arteriales del cordón al momento del nacimiento. En el análisis de la información se usó el software estadístico *Stata 10* y *Spad 7.0* El protocolo tuvo la aprobación del comité de investigaciones y ética de la

Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y la investigación fue clasificada sin riesgo.

Para los reclutados entre diciembre 2009 y abril 2010 no se cuenta con la totalidad de los datos para cada variable, por lo tanto se consideraron como pacientes piloto. La información tabulada corresponde a los datos de 52 pacientes incluidos en el proyecto del período mayo 2010 a marzo 2011 (**Figura 1**).

Las características poblacionales como la igual proporción en la vía del parto, presentación y género se describen en la **Tabla 1**. La mayoría de manifestaciones clínicas y paraclínicas se presentan en la población de pacientes con DN moderada (**Tabla 1**).

La elevación de lactato deshidrogenasa fue la alteración más frecuente: 100% de los pacientes en quienes se realizó la medición. las enzimas hepáticas TGO/TGP, estuvieron elevadas en el 28.8 % de la población con DN y 28.5% con AP, sin manifestaciones clínicas

de falla hepática. El 15.3 % presentó trombocitopenia leve sin manifestaciones de sangrado activo; en cuanto a las manifestaciones renales el 3,8% presentaron compromiso durante la estancia hospitalaria (**Tabla 2**).

Las alteraciones renales registradas fueron oliguria en dos casos, sin valores de creatinina superiores a 1.4 mg% a las 24 horas. No se observaron casos de enterocolitis necrosante. En cinco se encontró elevación de troponina I, de ellos uno con cambios en el ecocardiograma y otro con pH <7.01. Tres tenían anomalía en el ecocardiograma sin elevación de troponina.

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en dos pacientes de los cuales uno murió. Se registraron cinco fallecimientos que se caracterizan en la **Tabla 3**, en la que se puede observar que solo uno presenta pH <7, sin embargo es el que presenta mayor compromiso clínico. El otro con alteración neurológica y que no muere, presenta mayor compromiso clínico comparado con los demás.

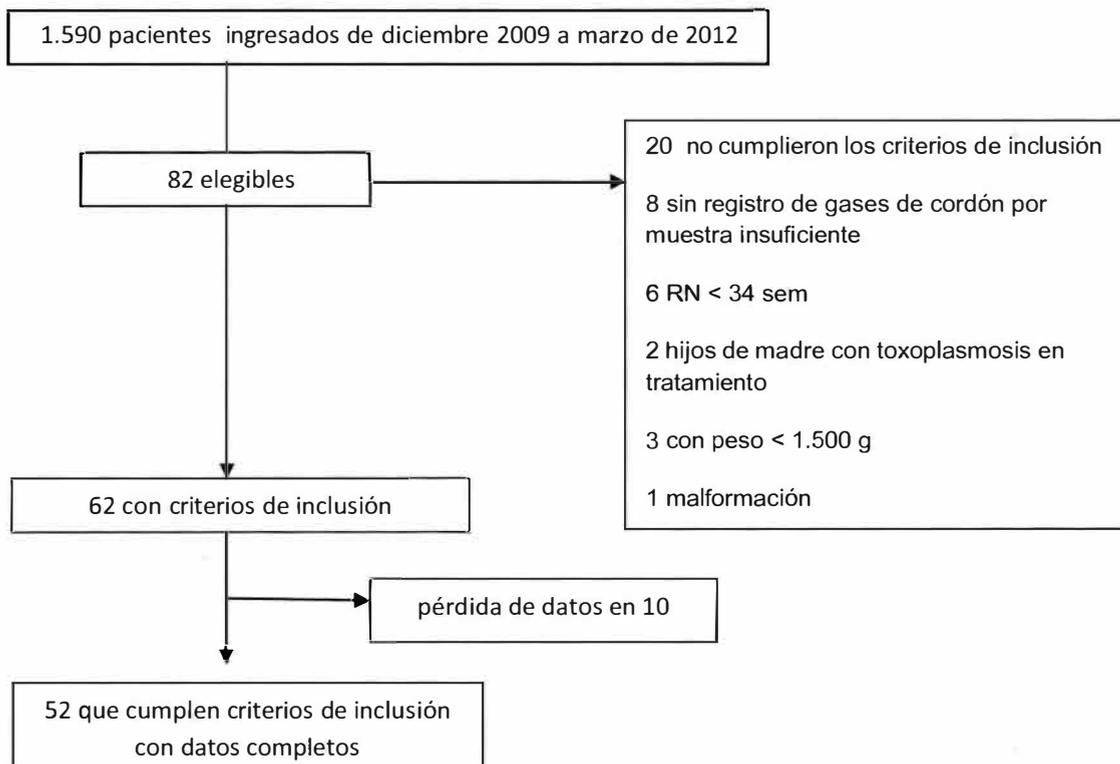


Figura 1. Mecanismo de selección.

Tabla 1. Características de la población

Variable	N	%
Masculino	36	(69.2)
Presentación		
cefálica	47	(90.3)
de pelvis	3	(5.7)
otra	2	(3.8)
Vía		
vaginal	26	(50.0)
cesárea	26	(50.0)
Variable	Promedio	DS
Edad Gestacional	38.4	(1.3)
min/max	34	41
Peso en gramos	2978.1	(443.0)
min/max	1760	3775
pH	7.06	(0.07)
min/max	6.91	7.18
Días de hospitalización	6	(3.0)
min/max	3	17

En cuanto al comportamiento del pH el valor mínimo encontrado es 6.90 y el máximo corresponde al punto de corte de 7.18; la mayoría de alteraciones se presentan con pH entre 7.11 y 7.18, como son alteración pulmonar (requerimiento de Fio₂ > 40%), hepática (elevación de TGO/TGP/LDH) y cardíaca (troponina superior a 0.02 ng/dl), siendo menos frecuentes las neurológicas, hematológicas y metabólicas.

Discusión

En pacientes con DN moderada y AP el compromiso multisistémico es variable, y resulta del fenómeno hipóxico isquémico. Es interesante observar el comportamiento de nuestros pacientes, ya que la mayoría de las alteraciones se presentaron con pH entre 7.11 y 7.18, considerado por nosotros como DN moderada sin asfixia y corresponden a manifestaciones renales, pulmonares y hepáticas. El compromiso de al menos un órgano se encuentra en todos los RN (hepático/muscular representado por LDH), dos casos con cambios

Tabla 2. Alteraciones multisistémicas en pacientes con DN

Alteración	Frecuencia	(%)
Neurológica	2	(3.8)
Miocárdica		
ecocardiograma alterado (HTP* ó disfunción ventricular) †	2	(4.3)
troponina	5	(9.6)
Promedio/min-max (ng/ml)	0.095	0-0.88
Ecocardiograma alterado + troponina elevada	1	(2.1)
Respiratoria	15	(28.8)
Hepática		
LDH§	50	(100.0)
promedio/min-max (U/l)	3663	972- 30162
TGO	11	(21.1)
promedio/min-max (U/ml)	89.7	33-380
TGP	2	(3.8)
promedio/min-max (U/ml)	37.3	12-257
Renal	2	(3.8)
Enterocolitis	0	0
Hipocalcemia**	4	(7.6)
promedio/min-max (mEq/l)	8.23	5.9-10.5
Hipoglucemia	2	(3.8)
Trombocitopenia	8	(15.3)
promedio/min-max	216627	107000-364000

*HTP, hipertensión pulmonar; † datos de 46 pacientes; § datos de 50 pacientes; **datos de 50 pacientes

en al menos ocho variables con pH de 7.13 y 6.90. De los cinco fallecimientos uno cursó con pH <7.00.

Dos pacientes presentaron este compromiso con estadio II según la escala de clasificación de Sarnat uno con episodio convulsivo en las primeras 24 horas persistencia de hipotonía por 72 horas y recuperación posterior, con pH en sangre arterial de cordón umbilical de 7.13, y el segundo con pH de 6.96. Al comparar los resultados con reportes de la literatura¹⁸ la alteración del sistema nervioso central está presente en 72% de los niños, de estos 41% con estadio Sarnat I, 21% estadio II y 10% estadio III, estando las convulsiones presentes en 19% de los neonatos.

Los signos de daño miocárdico o disfunción cardiovascular se produjeron en 50 a 80% de los niños con

Tabla 3. Caracterización de pacientes con mayor compromiso clínico

Paciente	pH	Muerte	Alteración					renal	ECN
			miocárdica	respiratoria	neuroológica	hepática	hematológica		
1	7	Si	No	Si	No	Si	Si	No	No
2	7.18	Si	No	Si	No	No	No	No	No
3	7	Si	No	Si	No	No	No	No	No
4	7.16	Si	No	No	No	Si	Si	No	No
5	6.96	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No
6	7.13	No	Si	Si	Si	Si	No	No	No

AN.⁵ En este estudio, ocho presentan compromiso cardíaco dado por elevación de troponina o alteración ecocardiográfica (hipoquinesia difusa de la pared libre del ventrículo e hipertensión pulmonar).

La troponina es un predictor útil de isquemia miocárdica y solo uno presentó alteración simultánea de troponina y ecocardiograma, con pH de 7.13, otro con troponina elevada tenía pH <7.00 (6.90), los demás con criterios de DN moderada, sin evidencia de choque durante el seguimiento. En nuestro estudio el 9.6% de los pacientes presentaron alteración miocárdica ya sea por troponina o ecocardiograma; comparado con el estudio de Shah, Riphagen y colaboradores²¹ en donde el 62% la presentó y los reportes de Shankaran de 50% y 78% en el de Hankins y colaboradores.²²

El paciente asfiriado tiene mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente, cursa con hipoxia y acidosis, manifestándose por aumento de la resistencia vascular pulmonar. Se encontró que el 28.8% requiere Fio2 >0.4 por más de cuatro horas, 8.6% presentan hipertensión pulmonar y 9.6% requieren ventilación mecánica invasiva; esta alteración está presente en el grupo de DN. Difiere de los reportes de la literatura de Shah y colaboradores y Shankaran con incidencias de compromiso pulmonar hasta de 86% en AP.²¹ Por el contrario, Ancel, Garcia y colaboradores¹⁸ estudiaron 85 pacientes con similares características a nuestra población, observando compromiso en 26% de los cuales 7% requirieron suplemento con Fio2 >0.4 por más de cuatro horas y 19% ventilación mecánica, lo cual difiere con este trabajo.

La insuficiencia renal aguda se identifica cuando la concentración sérica de creatinina es 1.5 mg/dl, y/o la producción de orina es menor de 0.5 ml/k/hora.⁷ Sin embargo, lo que ocurre después de AP puede ser no oligúrica.¹⁷ Solo dos casos desarrollaron oliguria, ambos con creatinina sérica inferior a 1 mg/dl, no se encontró valor superior a 1.5 mg/dl a las 24 horas en ninguno, hallazgo que no se correlaciona con los resultados de otros autores donde hasta 70% de los afectados con AP tiene compromiso renal.²¹ Ancel, Garcia y colaboradores¹⁸ reportan alteración en el 42% de los pacientes, de los cuales 15% elevaron la creatinina.

La elevación de la enzima lactato deshidrogenasa es significativa en todos los casos en los que se estudió, lo cual indica compromiso muscular y hepático; concomitante con la elevación de transaminasas, ningún paciente manifestó signos clínicos ni paraclínicos de falla hepática, es importante tener en cuenta que las transaminasas permanecen elevadas varios días después del nacimiento y se deben realizar controles posteriores.^{18,23} Estos resultados son similares a los reportes en la literatura, Phelan y colaboradores¹⁰ encontraron un 84% comparado con 80% por Hankins y colaboradores.²²

No hubo enterocolitis necrosante como también lo observaron Ancel, Garcia y colaboradores y la presencia de alteración gastrointestinal como es el residuo, se observó en 29% de los casos.¹⁸ En el presente estudio, se observa hipoglicemia en el 3.8% del total de pacientes, sin poder determinar si la severidad de la asfiriación, presentada por nivel de pH, Apgar y compromiso neurológico, están relacionados con el consumo de glucosa.

Conclusiones

Aunque la acidosis ha sido considerada la mejor evidencia de la AP en nuestro estudio, los pacientes con mayor afectación de órganos tuvieron un pH >7.00 incluidos cuatro de los cinco pacientes fallecidos. Algunas publicaciones han demostrado una relación entre el Apgar y la morbilidad a corto plazo después de la AP, siendo un predictor fiable de déficit neurológico permanente. En los dos pacientes con registro de alteración neurológica presentaron Apgar <5 en el quinto minuto.

Respecto a los cinco fallecidos, todos presentaron Apgar de 5 o menos al primer minuto, uno de ellos con puntuación 0 con pH de 6.96, peso de 2.490 g, alteración de nueve sistemas (Sarnat alterado, oliguria, ventilación mecánica) ocurriendo la muerte al tercer día de vida. Los restantes cursaron con pH de 7.00, 7.16 y 7.18; tres de ellos con peso superior a 3.000 g y uno con 1.760 g, el menor valor de los incluidos en el estudio. La edad gestacional promedio fue de 38 semanas. El fallecimiento se produjo en un promedio de 7.8 días. En cuatro pacientes con depresión moderada se registraron mínimo cuatro alteraciones. Son necesarios más estudios para concluir si el grupo con pH entre 7.00 y 7.18 tiene similar riesgo de morbilidad al grupo de pH <7.00. Los resultados indican la necesidad de estudiar y vigilar los pacientes con DN moderada; se debe evaluar el efecto en todos los órganos y considerar la instauración de medidas terapéuticas contemplado la farmacocinética de los medicamentos en estos sistemas disfuncionales.

Limitaciones

En este trabajo tuvimos como limitante inicial la recolección de datos incompleta, lo que implicó una pérdida de pacientes que cumplían los criterios de inclusión. La realización de este estudio en el futuro próximo a nivel multicéntrico en el Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José, permitirá obtener mayor número de pacientes y de esta manera evaluar otras variables y comparar los dos grupos.

Referencias

1. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51:737-45.
2. McGuire W. Perinatal asphyxia. *Clin Evid (Online).* 2007 Nov 7;2007. pii: 0320.
3. Blickstein I, Green T. Umbilical cord blood gases. *Clin Perinatol.* 2007;34:451-9.
4. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr.* 2005; 42:928-34.
5. Leone TA, Finer NN. Shock: a common consequence of neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011;158:e9-12.
6. Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr.* 2011;158:e25-8.
7. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011;158:e19-24.
8. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 2011;158:e35-9.
9. Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neuro.* 2009;41:399-405.
10. Phelan JP, Martin GI, Korst LM. Birth asphyxia and cerebral palsy. *Clin Perinatol.* 2005;32:61-76, vi.
11. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:224-34.
12. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:407-10.
13. Fischler B, Pettersson M, Hjern A, Nemeth A. Association between low Apgar score and neonatal cholestasis. *Acta Paediatr.* 2004;93:368-71.
14. Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 2011;158:e13-8.
15. Costa S, Zecca E, De Rosa G, et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr.* 2007;96:181-4.
16. Rajakumar PS, Vishnu Bhat B, Sridhar MG, et al. Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2009;76:261-4.
17. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011;158:e29-33.
18. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr.* 1995;127:786-93.
19. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2009;168:833-8.
20. Aggarwal R, Upadhyay M, Deorari AK, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2001;68:973-5.
21. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F152-5.
22. Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002;99:688-91.
23. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr.* 2006;95:1405-11.

EMBARAZO ECTÓPICO BILATERAL

Jorge Alfonso Jerez López MD*, Luis Alejandro Zárate Rojas MD**, Johana Navarro Mejía MD***

Resumen

Paciente primigestante en el primer trimestre del embarazo que consulta a urgencias por dolor abdominal y síncope. Fue estudiada en ginecología y por los hallazgos imagenológicos sugirieron embarazo ectópico derecho. Se realizó laparotomía encontrando dilatación tubárica bilateral, motivo por el cual se practicó salpingectomía bilateral. El estudio patológico demostró embarazo ectópico bilateral al encontrar vellosidades coriales en ambas luces tubáricas.

Palabras clave: embarazo ectópico bilateral, salpingitis, endometriosis, anticonceptivos.

BILATERAL ECTOPIC PREGNANCY

Abstract

A nulliparous woman in the first trimester of pregnancy presented with abdominal pain and syncope to the emergency room. She was studied in the gynecology service and a pelvic ultrasound suggested a right ectopic pregnancy. She underwent a laparotomy which disclosed a bilateral tubal dilation. A bilateral salpingectomy was performed. Histology confirmed a synchronous bilateral ectopic pregnancy by demonstrating chorionic villi in both tubes.

Key Words: bilateral ectopic pregnancy, salpingitis, endometriosis, contraceptives.

Introducción

Se define como embarazo ectópico a la implantación del embrión por fuera del cuerpo uterino, encontrándose en la práctica entre 95 y 98% de los casos con localización tubárica y menor posibilidad en ovario y cavidad abdominal. La incidencia varía entre uno por 32 y uno por 300 nacidos vivos,¹ y corresponden al 1

a 2% del total de las concepciones.² Se ha encontrado una mayor frecuencia en pacientes de nivel socioeconómico bajo, raza negra y gestación en edad materna avanzada, según varios autores.¹ Se han descrito factores de riesgo tubáricos, dentro de los que se encuentran anomalías congénitas, neoplasias, infecciones, endometriosis, esterilización o reconstrucción tubárica y salpingitis crónica, así como otros extratubáricos como

Fecha recibido: julio 28 de 2011 - Fecha aceptado: agosto 8 de 2011

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

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

*** Médico patólogo. Instructor asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

ovulación disfuncional, dispositivos intrauterinos y terapia anticonceptiva, cirugía abdominal, reproducción asistida y tabaquismo.¹ Cerca del 50% de los embarazos ectópicos tubáricos se encuentran en la ampolla, 20% en el istmo, 12% en la fimbria y alrededor del 10% intersticial. Por lo regular es unilateral aunque se han descrito pocos casos de presentación bilateral, cuya incidencia varía de uno en 725 a uno en 1.580 del total de embarazos ectópicos.^{3,4} El primer caso fue publicado en 1918⁴ y desde entonces se han reportado más de 200 casos en la literatura mundial. En los embarazos bilaterales los embriones pueden tener la misma o diferente edad gestacional.⁵ El aumento en la incidencia de estos casos se ha relacionado con la administración de agentes ovulatorios.⁶ Esta patología requiere un estudio precoz con ayudas diagnósticas como ultrasonografía y niveles séricos de fracción beta de gonadotropina coriónica, por el alto porcentaje de complicaciones.

Presentación del caso

Paciente de 30 años primigestante con embarazo de 7.3 semanas por fecha de última menstruación, quien asiste a consulta por clínica de tres días de evolución consistente en dolor tipo cólico en región hipogástrica.

Niega sangrado u otra sintomatología y refirió haber presentado episodio sincopal sin pérdida de la conciencia. No hay antecedentes relevantes, G1P0. Al examen físico hay dolor en hipogastrio sin signos de irritación peritoneal, examen ginecológico sin alteraciones. Se realiza ecografía obstétrica encontrando útero de tamaño, forma y contornos usuales, endometrio de aspecto habitual, grosor de 11 mm sin observar saco gestacional, ovarios de tamaño y ecogenicidad normales. Hay imágenes sugestivas de embarazo ectópico roto en trompa uterina derecha, por lo que se considera realizar laparotomía exploratoria. Se encontró hemoperitoneo, embarazo tubárico derecho roto y hallazgos macroscópicos de hematosálpinx con deformidad importante de trompa izquierda. El útero y los ovarios no mostraron alteraciones.

En el servicio de patología se reciben los especímenes correspondientes a dos segmentos de trompas uterinas, derecha e izquierda, ambas de color pardo violáceo que miden 7 x 2 cm, con luces dilatadas ocupadas por material de aspecto hemorrágico (**Figuras 1 y 2**). Al estudio microscópico se observaron dos secciones de trompas uterinas con edema, congestión vascular y hemorragia en la luz con vellosidades coriales inmaduras (**Figuras 3 y 4**).



Figura 1. Trompa uterina derecha.



Figura 2. Trompa uterina izquierda.

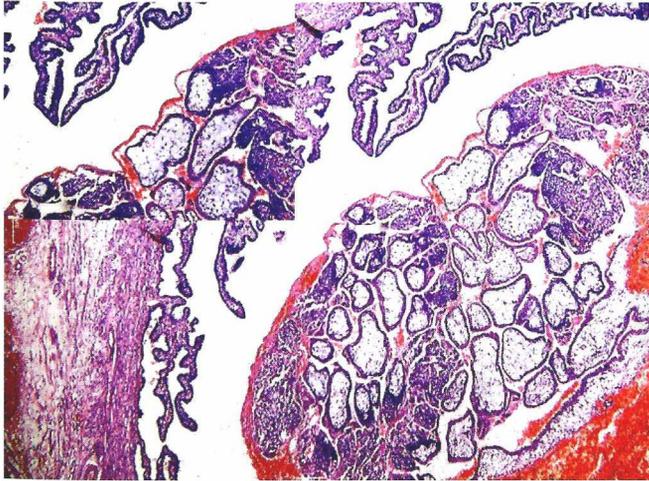


Figura 3: Trompa uterina derecha.

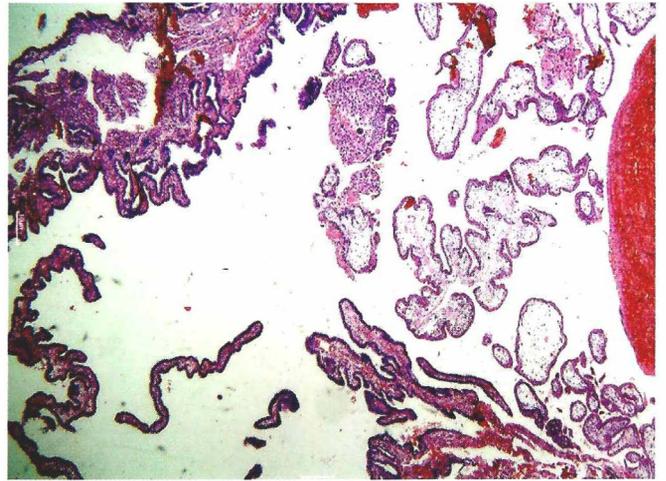


Figura 4: Trompa uterina izquierda.

Discusión

El diagnóstico definitivo del embarazo ectópico uni o bilateral se obtiene solo tras visualizar en los cortes histológicos vellosidades coriónicas, ocupando la luz de las trompas de Falopio, trofoblasto en la pared, presencia de sincitiotrofoblasto, lámina propia que muestra cambios por decidualización o la identificación microscópica del embrión. Desde el punto de vista epidemiológico es un hecho infrecuente.⁴ A menudo la sospecha diagnóstica se establece en el intraoperatorio, aunque a veces no es claro por qué el compromiso tubárico puede ser asimétrico.⁴

Referencias

1. Ectopic Pregnancy, in: Haynes & Taylor. *Obstetrical and Gynecological Pathology*; Churchill Livingstone. 2003;1045-69.
2. Female Reproductive System, in: Gattuso, Reddy, Spitz, Haber, *Differential Diagnosis in surgical Pathology*. Second edition. 2010;690-1.
3. Robertson WB. Bilateral Fallopian tube pregnancy. *Fertility and sterility*. 1980;33:86-7.
4. De Graaf FL, Demetroulis C. Bilateral tubal ectopic pregnancy diagnostic pitfalls. *British Journal of Clinical Practice*. 1997;51:56-8.
5. Hakim-Elahi E. Unruptured bilateral tubal pregnancy: report of case. *Obstetrics and Gynecology*. 1965;26:763-6.
6. Norris S. Bilateral simultaneous tubal pregnancy. *Can Med Assoc J*. 1953; 68:379-81.

Reseña

HISTORIA DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.

Eduardo Palacios Sánchez MD*

En Colombia, como en Europa y en Norteamérica, la medicina interna y la psiquiatría acompañaron el desarrollo de la neurología. En nuestro medio se inicia en la Universidad Nacional de Colombia donde los primeros profesores en impartir clases sobre el tema fueron Pablo Llinás, Alfonso Uribe Uribe y Edmundo Rico. En los años sesenta del siglo XX, se crean en dos grandes ciudades del país – Bogotá y Medellín - los primeros servicios de neurología liderados en la primera por Ignacio Vergara y Jaime Potes en el Hospital de San Juan de Dios, y por el doctor Andrés Rosselli en el Hospital Militar Central, con el aval de la Universidad del Rosario; de esta institución han egresado una proporción muy significativa de los neurólogos del país. En Medellín el doctor Carlos Santiago Uribe inicia la neurología en el San Vicente de Paul; en los años setenta de ese mismo siglo, se crea el servicio de neurología del Instituto Neurológico de Colombia, dirigido por Eduardo Vallejo con la asesoría de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá.

En 1977 el doctor Juan Consuegra entonces director médico del Hospital de San José propuso crear el servicio de neurología al doctor Eduardo Palacios, quien en ese momento dirigía el del Hospital Militar y se desempeñaba además como profesor de la Universidad del Rosario.

En el escenario del Hospital de San José eran los neurocirujanos, en cabeza del fundador de esta especialidad doctor Antonio Becerra Lara, quienes tenían a su cargo la cátedra de neurología en la facultad de medicina del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Habían

trabajado como neurólogos aunque por corto tiempo. Eduardo Vallejo, Ángela Zea de Ángel y Hugo Mejía. La colaboración del doctor Becerra y de los también neurocirujanos Manuel Palacios y Juan Mendoza Vélez fue de gran importancia en la organización del servicio de neurología, el cual fue muy pronto aprobado por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) para el entrenamiento de residentes. La cátedra quedó a cargo de este servicio y en ella no solo participaron en forma activa los neurocirujanos mencionados sino también los fisiólogos Carlos Moreno y Antonino Barros.

Durante 35 años, que se conmemoran este 2012, se han formado de manera ininterrumpida muchos especialistas que hoy sobresalen de manera especial en el ámbito nacional y en el internacional. Algunos cuya *alma mater* es la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y otros de la Universidad del Rosario. Sin lugar a dudas, todos han realizado importantes contribuciones al servicio y el desarrollo de la especialidad. Cómo conmemorar este aniversario sin otorgarle a cada uno de ellos un espacio, sin duda insuficiente pero con intención genuina de honrar su profesionalismo, sus valores humanos y éticos, que continúan dejando huella indeleble en el ejercicio de la profesión y de la ciencia. Varios se han destacado como profesores universitarios y como especialistas en este y en otros servicios de neurología, apoyando la formación de las nuevas generaciones de neurólogos en el país y en el exterior.

Agustín Gutiérrez, el primer médico residente en depositar su confianza en este programa de formación ejerce en Villavicencio. Fue secretario de salud, alcalde de esta ciudad y representante a la cámara por el departamento del Meta. Miguel Rueda también ha

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

ocupado cargos públicos en el país, entre ellos la dirección del INVIMA y el viceministerio de salud; realizó estudios de movimientos anormales en Barcelona y en la actualidad se desempeña en esa rama en la práctica privada. En el ámbito internacional se distinguen como investigadores y en práctica clínica Javier González (neurooncólogo), en el MD Anderson Cancer Center Aurelio Tobón y Raúl Corredor en Miami.

Entre nuestros primeros egresados Gonzalo Melo se dedicó a la neurooncología y en la actualidad trabaja en el Instituto Nacional de Cancerología. Jorge Eslava, ha realizado importantes aportes en el campo de los trastornos del aprendizaje y de la epilepsia. Edgar Osuna, con estudios en alteraciones del sueño, en la actualidad está vinculado con la Fundación Santa Fe de Bogotá. En esta misma institución trabajan Ángela Gómez, Carlos Mayor, especialista en epilepsia y electroencefalografía, y Aristίδes Duque.

En otras importantes instituciones del país como la Fundación Cardioinfantil, se desempeñan María Inés Vergara y Jesús Rodríguez quien acaba de terminar su período como presidente de la Asociación Colombiana de Neurología. En la Clínica de la Policía trabaja Patricia Mendoza, hasta hace poco tiempo docente en nuestro servicio por varios años. Martha Ciro fue jefe del Servicio de Neurología, subdirectora médica de esta clínica y en la actualidad es jefe de educación médica de la Universidad del Rosario. En esta misma institución, otro de nuestros egresados y docente, Leonardo Palacios, ejerce como decano de la Facultad de Medicina desde hace una década.

En la Clínica del Country se encuentra Ignacio Salgado, en Saludcoop, Vladimir Gómez, Diana Sierra en Famisanar y Carlos Perdomo en Compensar. Otros de los neurólogos formados en este programa han sobresalido en el campo de la investigación y han contribuido de manera importante a la producción literaria; entre ellos, Manuel Uribe Granja actual director médico de la línea neurológica de Laboratorios Abbott y autor de publicaciones en neurología y neurotoxicología. En la Clínica Colombia hay varios de nuestros egresados, como jefe de neurología Carlos Navas. Colaboran también Martín Vicuña, Mejibe Majul, Gustavo Castro y Joe Muñoz.

Se han especializado en el Hospital de San José y han regresado a sus ciudades de origen, en donde laboran con éxito Judith Sandoval, Carlos Durango (Monte-ría), Ramón Quintero (Valledupar), José Adenis Silva (Ibagué) y Oscar Pradilla jefe del servicio de la clínica Ardila Lulle (Bucaramanga). También fuera de Bogotá se encuentran María Teresa Obando (Armenia), Hernando Rubiano y Carlos Tolosa (Cali), Bernardo Uribe (Manizales) quien además se ha distinguido por sus trabajos en cefaleas, Enrique Urrea (Pereira), Álvaro Romero, Katherine Mantilla, Basilio Wagner y Johanna Valderrama (Medellín), Mauricio Rueda (Bucaramanga) y Magdalena Gómez en Quito (Ecuador).

Han sido jefes del Servicio de Neurología Eduardo Palacios, Paulo Vega, Marcela de la Ossa y Jorge Eslava. Desde hace algo más de quince años ha colaborado en forma activa con la instrucción y la formación de neurólogos Ernesto Ojeda, neurofisiólogo. En la actualidad egresados de nuestro servicio se encuentran vinculados como docentes los profesores Roberto Suárez, jefe de cátedra de Ciencias Básicas de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Leonardo Hernández y Martín Vicuña.

Han sido profesores en San José y se encuentran en el exterior Jimmy Schieman (Atlanta), Ernesto Potes (Virginia), Gustavo Román ganador del premio nacional de medicina y líder en investigación en enfermedad cerebro vascular y demencias en Houston, Estados Unidos.

Contando con los hospitales de San José e Infantil de San José, nuestro grupo de residentes es el más numeroso de los siete programas aprobados para la formación de neurólogos clínicos. Son ellos Adriana Suárez, Iván Gaona, Francys Castro (cuando aparezca esta nota ya habrán terminado su especialización), Rossana Solano, Yuly Osorio, Mauricio Patiño, Angélica Gómez, Melissa Ibarra, Carolina Ramos, Ana Carolina Pulido, Natalia Vega, Laura Barreto, Diana Carolina Mejía, Ángel Corredor, Yiroldy Zárate, Jean Paul Vergara, Juan Diego Vargas, Ángela Navas, Sergio Salgado y Andrés Pérez.

El Servicio de Neurología del Hospital de San José se ha distinguido por las labores asistenciales, su interés

en la academia, la incursión en proyectos investigativos que contribuyen en la producción de conocimiento y por la actualización permanente de su programa educativo y asistencial que incluye entre otros, la adquisición de modernos equipos de neurofisiología que permiten el desarrollo de polisomnografía, potenciales evocados, electromiografía y video telemetría.

Contamos con un grupo de neurólogos jóvenes reconocidos en nuestro medio, Ernesto Ojeda, Martín Vicuña, Leonardo Hernández, Daniel Helmond, Marco Reyes, Javier Triana, Ricardo Gómez, Luis Roa y Natalia Schroeder.

Siempre hemos contado con el apoyo de las directivas del hospital y de la universidad. En medicina interna recordamos en forma especial a Carlos Argáez, José Ignacio Hernández y María Helena Solano; de los directores del hospital a Juan Consuegra, Alberto Villaneda, Jorge Ruiz, Raúl Barrios, Luis Blanco y en especial a Manuel Palacios quien siempre nos ha prestado su invaluable apoyo. Importante colaboración de los decanos Alfonso Tribín F, de grata recordación Roberto Jaramillo y Sergio Parra. Sin excepción, los presidentes de la Sociedad de Cirugía, desde nuestro inicio hasta la actualidad han mostrado su mejor disposición para escucharnos. En tiempos recientes, ha sido de vital importancia para nuestro desarrollo los doctores Darío Cadena y Jorge Gómez.



Artículo de revisión

MELAS: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y EXPERIENCIA TERAPÉUTICA**REPORTE DE DOS CASOS. HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.**

Mauricio Patiño MD*, Eduardo Palacios Sánchez MD**

Resumen

La ocurrencia de encefalopatía, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *strokelike* es un raro síndrome clínico que se manifiesta por encefalopatía con convulsiones, acidosis láctica y episodios de *strokelike* (apoplejía) que constituyen una causa de enfermedad cerebrovascular en el adulto joven. Tiene expresión clínica distinta entre los mismos miembros de una familia y su base fisiopatológica se encuentra en la alteración de la fosforilación oxidativa con la subsecuente depleción de ATP en la célula, secundaria a una mutación en el ADNmt, siendo la 3243 A>G la más frecuente. No se ha establecido un protocolo de tratamiento adecuado para los pacientes con MELAS y lo recomendado está basado en reportes de casos o estudios abiertos no aleatorios. Se debe brindar una terapia apropiada a las comorbilidades encontradas, teniendo en cuenta el potencial de algunos fármacos para exacerbar la enfermedad.

Palabras clave: encefalopatía, miopatía, acidosis, láctica, *strokelike*.

Abreviaturas: MELAS; síndrome de encefalopatía; miopatía mitocondrial; acidosis láctica y *strokelike*; *strokelik*; simula infarto isquémico (apoplejía); ADNmt, mitocondrial.

MELAS SYNDROME: A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH - A REPORT OF TWO CASES**HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.****Abstract**

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is a rare syndrome featured by encephalopathy with seizures, lactic acidosis and stroke-like episodes which constitute a cause of cerebrovascular disease (CVC) in young adults. MELAS has extreme variability of clinical expressions in members of the same family. Its pathophysiology is based on cellular ATP depletion caused by impaired oxidative phosphorylation secondary to a mtDNA mutation. A mutation of nucleotide pair 3243 A>G is found in most cases. An adequate treatment protocol for MELAS has not yet been established and recommendations are based on case reports or open randomized clinical trials. Coexisting conditions must receive adequate treatment considering that some medications can exacerbate the disease.

Key words: encephalopathy, myopathy, acidosis, lactic, stroke-like.

Fecha recibido: mayo 18 de 2012 - Fecha aceptado: julio 31 de 2012

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

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

Introducción

La encefalopatía, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *stroke like* es un raro síndrome clínico, que como su nombre lo indica, se manifiesta por episodios de encefalopatía que incluyen convulsiones, acidosis láctica y episodios de *strokelike* siendo estos últimos una causa de enfermedad cerebrovascular en el adulto joven. A continuación se presentan dos casos clínicos diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá DC, que debutaron con ACV en adulto joven y su diagnóstico final fue MELAS. Se contemplará el abordaje diagnóstico y terapéutico, finalizando con una revisión del tema sobre esta patología. El objetivo es socializar nuestra experiencia y realizar una revisión del tema acerca de esta patología.

Materiales y métodos

Caso clínico No. 1: mujer de quince años con cuadro clínico de ocho días de evolución consistente en movimientos involuntarios del miembro superior izquierdo de alta amplitud, baja frecuencia y un episodio convulsivo tónico clónico asociado con alteración del estado de conciencia. Al ingreso refiere antecedente de epilepsia desde los catorce años de edad, episodios de migraña con aura e intolerancia al ejercicio. Al examen físico: frecuencia cardíaca de 100/min, presión arterial 100/60 mm Hg, frecuencia respiratoria 16/min, temperatura 36.7°C, baja talla, resto sin alteraciones. Al examen neurológico: confusa, con movimientos clónicos del miembro superior izquierdo en forma continua. La punción lumbar es normal. Se informa que algunos familiares de la paciente presentan cuadro clínico similar (**Figura 1**), se hace estudio de neuroimágenes (**Figura 2**) y debido a los hallazgos se solicita relación lactato/piruvato con reporte en líquido cefalorraquídeo de ácido láctico 4,29 mg/dl (0,5-2,2), ácido pirúvico 0.105 mg/dl (0.034-0.102) relación 40,87 (hasta 25). Nivel sanguíneo de ácido láctico 2,87 (0.5-2,2), ácido pirúvico 0.102 (0.034-0.102), relación 28.16. Teniendo en cuenta el cuadro clínico y los resultados paraclínicos se decide solicitar estudio genético para enfermedades mitocondriales, generando resultado positivo para la mutación 3243 A>G.

Caso clínico 2: hombre de 21 años de edad, consulta por cuadro clínico de un mes de evolución consistente en pérdida de la visión del campo temporal derecho con movimientos clónicos de la mano izquierda de quince días, asociados con pérdida de fuerza del hemicuerpo izquierdo. Manifiesta también que en los últimos dos años ha presentado intolerancia al ejercicio y cefalea, además refiere que la tía materna presenta sintomatología similar (**Figura 3**). Al examen físico frecuencia cardíaca 90/min, presión arterial 105/60 mm Hg, frecuencia respiratoria 16/min, temperatura 36.7°C. El resto es normal. Al examen neurológico: alerta, hemianopsia temporal derecha, asimetría por parálisis facial central izquierda, hemiparesia izquierda 4/5 y respuesta plantar extensora ipsilateral. Se solicitan neuroimágenes (**Figura 4**), con lesiones sugestivas de *strokelike*; teniendo en cuenta el cuadro clínico se realiza relación lactato/piruvato en líquido cefalorraquídeo y sangre y estudio para mutación de enfermedades mitocondriales, confirmando el diagnóstico de MELAS.

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *strokelike*

En 1984 Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC y Rowland LP. realizaron la primera publicación de dos pacientes que compartían en su sintomatología miopatía mitocondrial, encefalopatía,

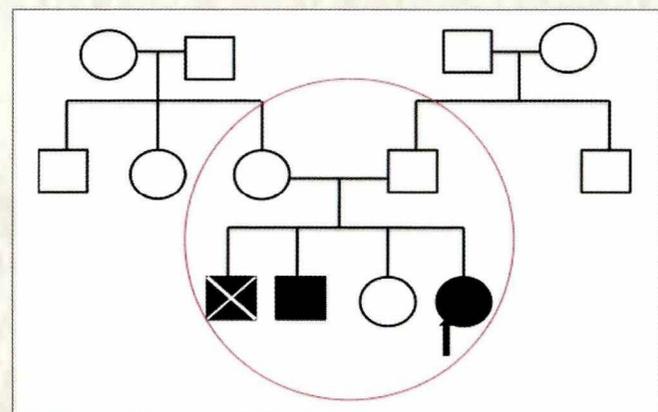


Figura 1. Famiograma que muestra presencia de la enfermedad en la totalidad de los hermanos varones de la paciente y la ausencia de la misma en su hermana, lo cual explica la diferente expresión de las afecciones mitocondriales entre los distintos miembros de una misma familia.

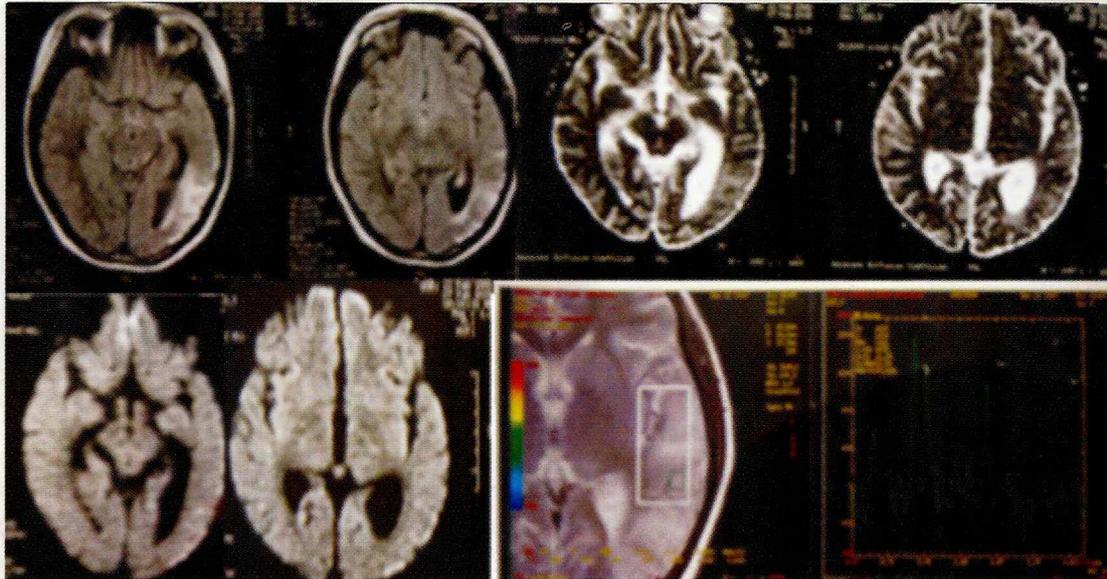


Figura 2. Resonancia magnética cerebral axial secuencia FLAIR que muestra imagen hiperintensa corticosubcortical que delimita los surcos y no se representa en las secuencias de DWI y ADC; espectroscopia de la misma lesión que muestra disminución de N-Acetyl-Aspartato por pérdida neuronal. Pico dominante de colina por actividad y/o recambio de membrana. Leve incremento del mioinocitol por reacción astrocítica. Aumento marcado de ácido láctico por metabolismo anaerobio.

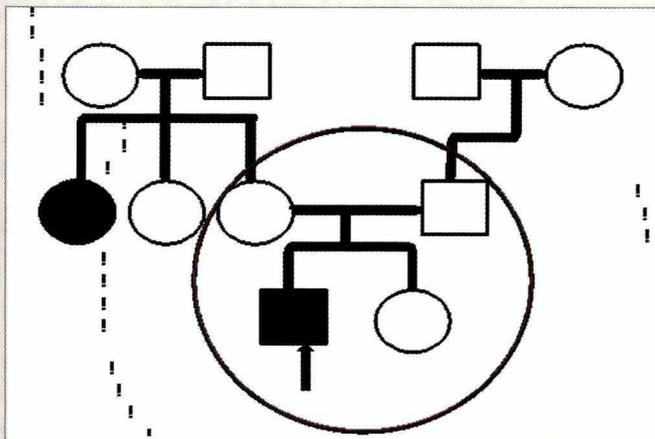


Figura 3. Familiograma que muestra presencia de la enfermedad en solo la hermana de la madre del paciente.

acidosis láctica, y lesiones cerebrales recurrentes que simulaban un infarto isquémico (MELAS).¹ Desde esta época MELAS ha sido el modelo de estudio para las enfermedades mitocondriales. En esta revisión discutiremos su fisiopatología, manifestaciones clínicas, estrategia diagnóstica y terapéutica.

Aspectos epidemiológicos

No se conocen datos epidemiológicos sobre MELAS en nuestra población. Su incidencia varía a lo largo

del mundo dependiendo de los métodos diagnósticos empleados y de las características poblacionales, reportando para Inglaterra 12,48 por 100.000 habitantes², encontrando que la mutación 3243 A>G puede estar presente en 60 por 100.000 habitantes.³ En una cohorte de niños finlandeses se halló una incidencia de 18.4 por 100.000 habitantes⁴ y en Australia se ha reportado una prevalencia de la mutación 3243 A>G de 236 por 100.000 habitantes.⁵

Fisiopatología

La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual el NADH y FADH₂ son oxidados a través del aporte de electrones a la cadena respiratoria, en el complejo I para el NADH y el complejo II para el FADH₂. Por medio de este mecanismo se genera un flujo de protones (H⁺) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana por medio de los complejos I, III y IV, produciendo un gradiente iónico el cual envía de vuelta al interior de la mitocondria los protones a través del canal formado por el complejo V, culminando con la generación de calor y ATP. Los complejos de la cadena respiratoria están compuestos por múltiples subunidades las cuales en su mayoría son codificadas

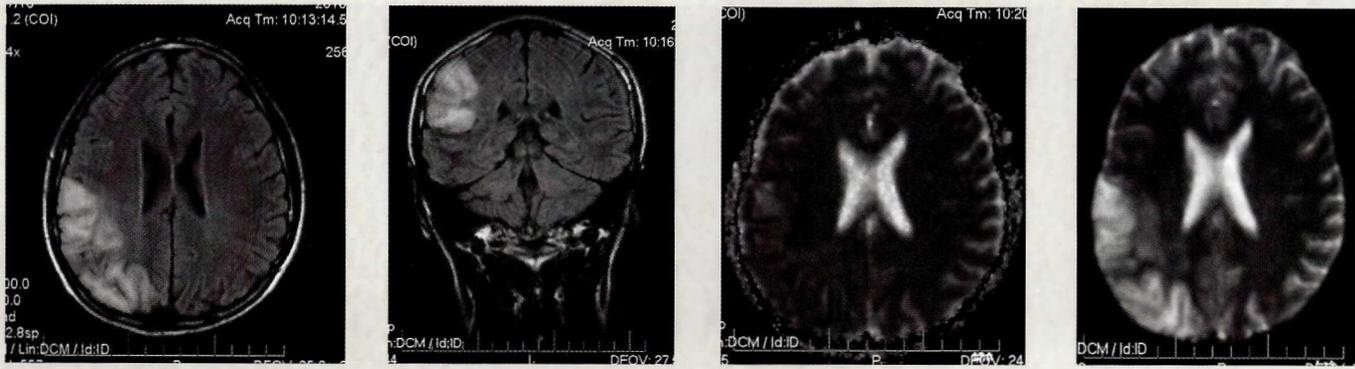


Figura 4. Resonancia magnética cerebral axial y coronal, secuencia FLAIR que muestra imagen hiperintensa corticosubcortical que delimita los surcos, que se restringe en la DWI pero no se representa en el ADC.

por ADN nuclear, sin embargo los complejos I, III, IV y V comparten subunidades codificadas por el ADN mitocondrial.^{6,7}

El funcionamiento de la mitocondria está controlado por un doble sistema genético, uno propio, el ADN mitocondrial (ADNmt) compuesto por 16.569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la cadena respiratoria; el otro (común al resto de las células) el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas.⁸ El ADNmt procede en forma exclusiva del óvulo, lo cual genera que las enfermedades mitocondriales (EM) sigan un patrón de transmisión particular, ya sea en forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt.⁶⁻⁸

La mutación en el ADNmt en la posición 3243 que genera un cambio de adenina por guanina (3243 A>G) es la principal culpable del espectro clínico del MELAS, sin embargo, no es la única asociada con este síndrome.⁹⁻¹¹ Se han identificado cerca de 29 mutaciones puntuales capaces de producir un cuadro clínico compatible⁶ aunque estas últimas han mostrado ser las responsables también de otras enfermedades mitocondriales como neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas, y oftalmoplejia externa progresiva entre otras.^{12,13} Estas mutaciones generan un daño en la cadena respiratoria al alterar los diferentes complejos que la componen, ocasionando un metabolismo aerobio ineficaz en la

generación de adenosina trifosfato (ATP) con un consecuente aumento del ácido láctico, comprometiendo los tejidos en diferentes proporciones según la cantidad de mitocondrias portadoras de la mutación presentes en cada célula que lo componga.⁶

Manifestaciones clínicas

Como lo describió Pavlakis SG en 1984, MELAS se caracteriza por la presencia de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, y lesiones cerebrales recurrentes que simulan un infarto isquémico (*stroke-like*).¹ Hirano M. en 1992 realizó una revisión de los casos reportados hasta esa fecha publicando y estableciendo los siguientes criterios para el diagnóstico del MELAS: 1) episodios de *stroke-like* antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis, demencia o ambas y 3) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas.¹⁴ Cada vez se demuestra más el amplio compromiso de diferentes órganos que presenta el MELAS¹⁵ y se acepta el variado espectro del mismo. Este fenómeno se explica por la heteroplasmia, que significa la presencia de dos o más genomas diferentes en una célula⁷, lo cual permite que en un mismo paciente se presenten diferentes grados de afección entre los tejidos según sea su número de mitocondrias portadoras de la mutación e incluso que entre miembros del mismo linaje la expresión de la enfermedad ocurra en diferentes grados.¹⁶ Es así como podemos encontrar síntomas adicionales a la triada clásica, dados por el compromiso endotelial, endocrinológico, osteomuscular, cardíaco, gastrointestinal, pulmonar, renal y dermatológico.^{6,16,17} A continuación se revisarán

los apartados más importantes de cada uno de estos compromisos.

Episodios de *stroklike* y otras manifestaciones neurológicas

La edad de aparición de los síntomas en el MELAS varía desde dos hasta 60 años, aunque en el 70% de los pacientes se inicia entre dos y veinte años y el *stroklike* puede ser la primera manifestación de una enfermedad mitocondrial hasta el momento silente.^{6,18-21}

El término *stroklike* busca explicar el aparente origen no isquémico de esta injuria cerebral, ya que se ha encontrado en estas lesiones incluso estados de hiperemia tisular²², las áreas afectadas no siguen una distribución vascular y presentan un patrón irregular que sugiere una etiología de compromiso metabólico o de pequeño vaso. La manifestación clínica a menudo está dada por afasia, hemianopsia o ceguera cortical, las cuales tienen un curso al menos en parte reversible ya que con el paso del tiempo se ha demostrado que hay acúmulo de carga lesional en estos pacientes, lo cual parece ser responsable de la demencia que se ha podido encontrar en ellos.⁶ El compromiso topográfico es en esencia cortical con cierto respeto por la sustancia blanca, hay predilección por los lóbulos temporal, parietal y occipital con lesiones hiperintensas en las secuencias de T2, FLAIR, DWI y el ADC, comportamiento que se ha usado para diferenciarlo de las lesiones isquémicas en las cuales hay lesiones hipointensas en el ADC.^{23,24} Varios reportes de casos en la literatura han demostrado la exacerbación de lesiones de *stroklike* secundario al uso de medicamentos para tratar otros síntomas de MELAS como el ácido valproico y las estatinas²⁵⁻²⁷, generando un cuidado especial para estos enfermos.

Otras manifestaciones clínicas presentes incluyen demencia, cefalea tipo migraña que puede cursar con o sin aura, hipoacusia neurosensorial, neuropatía periférica, retinopatía, depresión y otros trastornos psiquiátricos.⁶ La demencia es debida al acumulo de lesión cortical y a la disfunción neuronal subyacente, siendo el lenguaje, la percepción y la memoria los dominios más alterados.²⁸ La hipoacusia neurosensorial puede estar presente hasta en el 60% de los pacientes

con MELAS, desde un grado leve hasta severo, y aparecer como síntoma temprano.²⁹ Se ha descrito además una asociación de la mutación 3243 A>G con diabetes congénita e hipoacusia, lo cual es probable que sea una expresión oligosintomática del MELAS desde el nacimiento.⁶ La cefalea tipo migraña está presente hasta en el 77%, puede ser la manifestación inicial aunque en menor frecuencia cuando se compara con la hipoacusia o el *stroklike*.²⁹ Se ha encontrado que los pacientes con MELAS están predispuestos a sufrir crisis de migraña en situaciones en las que se incrementa la demanda energética, posiblemente debido al aumento de la excitabilidad neuronal que involucra un desequilibrio entre los requerimientos de ATP y su consumo, una alteración en el metabolismo aeróbico en las neuronas del núcleo espinal del trigémino y una angiopatía mitocondrial en los vasos sanguíneos meníngeos.⁶ La neuropatía cuando está presente suele ser crónica y progresiva, con compromiso para la vibración y propiocepción con una distribución en patrón de guante y media, afectando primero los miembros inferiores.⁶ En las citopatías mitocondriales es frecuente el compromiso retinal, siendo específico de otros tipos de EM como la LHON; sin embargo se han encontrado cataratas juveniles y defectos pigmentarios en los pacientes portadores de la mutación 3243 A>G.¹⁷

Manifestaciones por compromiso del endotelio vascular

El compromiso endotelial se ha evidenciado en los pacientes con MELAS en las biopsias musculares y cerebrales, encontrando daño en las uniones estrechas del endotelio capilar.³⁰ Esta angiopatía mitocondrial se ha planteado como una fuerte teoría para explicar los episodios de *stroklike* en el MELAS, argumentando una disfunción en el metabolismo del óxido nítrico que genera un daño en la capacidad de vasodilatación, favoreciendo la etiología no isquémica de los episodios.³¹

Manifestaciones endocrinológicas

La mutación 3243 A>G se ha asociado con diferentes formas de presentación de diabetes, siendo posibles las congénitas asociadas con sordera y las no insulino

requiriente.³² El mecanismo fisiopatológico subyacente parece ser una disminución de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas debido a disfunción de la bomba sodio potasio ATPasa, por la poca disponibilidad de ATP en estas células.^{33,34} La edad promedio de aparición es a los 38 años, con un compromiso en la totalidad de los pacientes a los 70 años.³² En los casos no insulino requirientes se puede instaurar tratamiento con sulfonilureas y siempre se debe evitar el uso de metformina por su conocido riesgo de producir acidosis láctica.^{6,32-34}

Manifestaciones osteomusculares

La baja talla y la debilidad son un hallazgo frecuente en los pacientes con MELAS asociándose en la mayoría de los casos con hipoacusia, migraña e intolerancia a el ejercicio.²⁹ También se ha reportado en la literatura como manifestación inicial un cuadro miasteniforme de predominio ocular, con hallazgos neurofisiológicos compatibles pero seronegatividad al medir anticuerpos antirreceptor de acetil colina (Anti-AchR), que después presentaría manifestaciones clínicas por compromiso de otros órganos.¹⁵ Las bases fisiopatológicas de estos hallazgos no han sido dilucidadas, aunque se propone que un estado de anergia celular crónico podría explicarlos, siendo más comunes en los pacientes que presentan un cuadro clínico de MELAS con expresión completa. Hay reportes de casos en los que se ha demostrado un déficit en la producción de hormona de crecimiento, planteando una disfunción hipotalámica como teoría para explicar este fenómeno.³⁵ Su aparición es temprana en el curso de la enfermedad y se han encontrado diferentes grados de expresión en miembros de un mismo linaje.^{29,34}

Manifestaciones cardíacas

Debido a la alta demanda energética del músculo cardíaco, es fácil suponer su compromiso en esta entidad. Se ha encontrado alteración miocárdica y del sistema de conducción eléctrico, ocasionando cardiomiopatía dilatada, hipertrófica, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), fibrilación auricular, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos de las ramas del haz

de His, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST.³⁶ El compromiso cardíaco puede ser la primera y única alteración en los pacientes con MELAS de presentación oligosintomática, pero por lo regular se asocia con compromiso de otros órganos, siendo la cardiomiopatía hipertrófica la más frecuente.^{29,36,37} En una cohorte de catorce pacientes con MELAS se encontró que la edad de aparición del compromiso cardíaco fue entre seis meses y 24 años, diez presentaron cardiomiopatía hipertrófica y cuatro dilatada; en seis se documentó bloqueo de conducción y alteración del ritmo sinusal, teniendo todos compromiso de otros órganos.³⁸

Manifestaciones gastrointestinales

Cada vez los síntomas gastrointestinales son más reconocidos dentro del espectro de manifestaciones clínicas del MELAS. Los más frecuentes son estreñimiento, dispepsia y distensión abdominal. Otras menos comunes incluyen emesis recurrente, pancreatitis recidivante, hepatopatía, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal progresiva y malabsorción con desnutrición.³⁶ La severidad de estos síntomas varía entre miembros de una misma familia, con cuadros clínicos que pueden cursar con dolor abdominal progresivo simulando un abdomen agudo hasta pacientes asintomáticos. En un reporte de casos de tres hermanos con MELAS y padres asintomáticos se demostró un cuadro similar a un abdomen agudo en uno de ellos que fallecería tras la intervención quirúrgica.³⁹

Manifestaciones pulmonares

Son escasos los informes en la literatura sobre el compromiso pulmonar en el MELAS. Se ha descrito hipertensión pulmonar como la principal manifestación. En los reportes de casos encontrados se asoció con compromiso de otros órganos como expresión completa de la enfermedad, documentando la mutación 3243 A>G en el 92% del parénquima pulmonar examinado.^{6,40} En contraste con lo anterior, Shoji Y. y colaboradores encontraron al examinar varios tejidos posmortem de un paciente con MELAS una distribución entre 76 y 86% de la mutación 3243 A>G, excepto en los pulmones y bazo donde su presencia

sería mucho menor, corroborándose con la ausencia de compromiso pulmonar reportada para este paciente.⁴¹ Así pues, el compromiso pulmonar estaría regulado por la heteroplasmia, siendo proporcional al grado de expresión de la mutación en las células pulmonares.

Manifestaciones renales

Con menos frecuencia que las cardíacas y endocrinológicas, las manifestaciones renales están presentes en los pacientes con MELAS. Su principal forma de presentación es el síndrome de Toni-Debre-Fanconi, proteinuria en rango nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria.^{6,36} El síndrome mencionado consiste en la pérdida por orina de glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfatos de proteína, bicarbonato y potasio, secundaria a una disfunción de la reabsorción en el túbulo proximal, debida a una disrupción de la bomba sodio potasio ATPasa encargada de generar el gradiente eléctrico necesario para el transporte activo de estos solutos.⁶ Se ha demostrado en estudios de microscopía electrónica realizados en los pacientes con MELAS y compromiso renal, severo dismorfismo mitocondrial y podocitos multinucleados, aunque su implicación fisiopatológica no se ha esclarecido. Se infiere que la disfunción mitocondrial en el miocito de las arteriolas aferentes induce su necrosis con la consiguiente hialinización arteriolar, alterando los mecanismos autorreguladores de la dinámica renal.^{6,42} En un reporte de caso publicado hace poco se encontró compromiso renal que incluía proteinuria en rango nefrótico, glomerulosclerosis focal y segmentaria y carcinoma renal, planteando la posibilidad de un espectro mucho mayor en el compromiso renal.⁴²

Manifestaciones dermatológicas

El compromiso cutáneo es infrecuente con pocos hallazgos en la literatura. En un estudio de 28 casos portadores de la mutación 3243 A>G con expresión clínica variable, se encontró vitíligo en tres pacientes (11%). El análisis histopatológico reveló ausencia de melanina, sin embargo los melanocitos eran normales en número y distribución.⁴³ Así mismo, al intentar encontrar signos de envejecimiento prematuro como adelgazamiento de la dermis, disminución del flujo sanguíneo, síntesis de colágeno y tasa de reepiteli-

zación, fue imposible demostrar estos factores en los pacientes con MELAS.⁴³ En dos reportes de casos se documentó eritema difuso escamopruriginoso y máculas purpúricas en las regiones palmar y plantar. Los estudios fisiopatológicos demostraron dismorfismo mitocondrial en los músculos piloerectores de la piel afectada en el primer caso y degeneración endotelial de los capilares de la dermis con extravasación de eritrocitos en el segundo.^{44,45} A pesar de su infrecuente expresión clínica, la presencia en piel de la mutación 3243 A>G ha cobrado interés debido a que el folículo piloso es un blanco de fácil acceso para el estudio genético, encontrando en estas células la posibilidad de identificar la mutación, similar al estudio con células de músculo estriado y superior al examen en sangre.⁴⁶

Aproximación diagnóstica

Las herramientas diagnósticas en el MELAS se pueden dividir en dos grandes grupos: cuadro clínico y paraclínicos de apoyo. Como mencionamos antes, el cuadro clínico del MELAS incluye tres manifestaciones cardinales: 1) episodios de *strokelike* antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis, demencia o ambas y 3) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas¹⁴, pero a menudo su espectro clínico es mucho más amplio. Es así como el neurólogo clínico debe tener en mente esta patología en todo paciente joven con episodio de *stroke*, baja talla, hipocausia e intolerancia al ejercicio, constituyentes del fenotipo clásico de esta entidad.^{8,15} Soportan la sospecha diagnóstica la presencia de otras manifestaciones como la cefalea tipo migraña, falla cardíaca congestiva y diabetes mellitus, incrementando la probabilidad diagnóstica de esta entidad.⁶ Se debe tener en cuenta además el compromiso de otros miembros de la familia y si cumple algún patrón de herencia, manteniendo en mente que el MELAS por estar ligado a una mutación del ADNmt se transmite en forma vertical o materna y que debido a la heteroplasmia es muy factible tener diferentes grados de expresión de la enfermedad en los miembros de una misma familia.⁸

Una vez se ha establecido la sospecha diagnóstica, cobran importancia los paraclínicos, que a su vez se pueden agrupar en: neuroimágenes, paraclínicos en

sangre, estudio histopatológico, tamizaje genético y pruebas complementarias. A continuación revisaremos los apartados más importantes de cada uno de ellos.

Neuroimágenes en MELAS

La tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) son las modalidades de neuroimágenes más empleadas en el abordaje diagnóstico de los pacientes con MELAS.

La TAC debido a su mayor disponibilidad en los hospitales de nuestra comunidad es quizá la herramienta más empleada en los servicios de urgencias, razón por la cual continúa siendo importante estar familiarizado con los hallazgos en esta patología a pesar de la gran ventaja que tiene sobre ella la RM. En una cohorte de 69 pacientes con MELAS la TAC demostró lesiones hipodensas en 56 (80%), de localización en los lóbulos parietales y occipitales en 31 de ellos, con compromiso cortical no delimitado a un territorio vascular y fueron reversibles en cinco pacientes entre las dos semanas y dos meses.²⁹ Otros hallazgos tomográficos son: calcificación de los núcleos basales en 43 a 53% y atrofia cortical en 22 a 43%.¹⁵

El papel de la RM continúa siendo vital al aclarar la etiología de las lesiones hipodensas observadas en la TAC en los pacientes con sospecha de episodios de *stroke-like*. El compromiso topográfico es en esencia cortical con cierto respeto por la sustancia blanca, con predilección por los lóbulos temporal parietal y occipital. Las lesiones hiperintensas se ven en las secuencias de T2, FLAIR, DWI y el ADC, comportamiento que se ha usado para diferenciarlo de las isquémicas en las cuales hay lesiones hipointensas en el ADC²⁴ (**Figuras 2 y 4**). Complementando el papel fundamental de la RM en esta patología, está la ERM, herramienta que permite medir el metabolismo neuronal *in vivo* en forma no invasiva, revelando un aumento en el pico de lactato y una disminución de N-acetil-aspartato, lo cual ha mostrado una fuerte correlación con los niveles de lactato medidos en líquido cefalorraquídeo (LCR).^{6,15,47}

Paraclínicos en sangre

La acidosis láctica es una manifestación frecuente de los pacientes con MELAS, la cual se asocia con intolerancia al ejercicio, emesis intermitente y estados de encefalopatía. Con frecuencia es útil medir además del lactato sérico el del líquido cefalorraquídeo, ya que niveles normales en sangre no descartan su aumento en el sistema nervioso central, blanco usual de esta patología. Además se recomienda al medir los niveles séricos o en LCR exponer al paciente a realizar ejercicio durante 20 minutos antes de la prueba, llevando su frecuencia cardíaca a 20 latidos por minutos por debajo de su frecuencia cardíaca máxima. Esta maniobra ha aumentado en forma sustancial la posibilidad de encontrar niveles elevados en suero o en LCR de lactato en pacientes cuyos valores previos eran normales.^{6,8,15}

Estudio histopatológico

La presencia de fibras rojas rasgadas (FRR) en la biopsia de músculo estriado es una característica no sólo del MELAS, sino también de otras citopatías mitocondriales.⁶ Al examen con microscopio bajo tinción de tricrómico de Gomori se evidencia aumento del número de mitocondrias en la fibra muscular.¹⁵ Estudios con reacciones enzimáticas han demostrado que estas fibras captan en forma ávida el marcador para la succinato deshidrogenasa (SDH), enzima que se encuentra en las mitocondrias en proliferación, representando también el aumento de estas en las FRR que ocurre como compensación de la disfunción mitocondrial existente.⁶ De manera menos específica los marcadores enzimáticos de la citocromo C oxidasa (COX) han demostrado aumento, normalidad o disminución de su actividad en las FRR, hallazgos que aún no han de explicarse con claridad.⁶ Es importante tener en cuenta al interpretar los resultados de la biopsia muscular que: 1) no constituyen un signo patognomónico del MELAS pues pueden estar presentes en algunas miopatías inflamatorias o distrofias musculares y 2) su ausencia no descarta patología mitocondrial, pues su presencia depende del momento evolutivo de la enfermedad o de la existencia de una baja proporción de DNA mutado que no implica una proliferación mitocondrial suficiente.

te para formar FRR.⁸ Teniendo en cuenta lo anterior se han realizado estudios de microscopía electrónica los cuales pueden demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aún en ausencia de FRR. Sus hallazgos más sugestivos incluyen un incremento en el número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracrystalinas. Sin embargo, una vez más su normalidad no excluye una citopatía mitocondrial.⁸

Tamizaje genético

El MELAS por estar ligado a una mutación del ADNmt se transmite en forma vertical o materna y debido a la heteroplasmia es muy factible tener diferentes grados de expresión de la enfermedad en los miembros de una misma familia (**Figuras 1 y 3**). El tamizaje genético permite el estudio del ADNmt con el fin de identificar la mutación responsable del cuadro clínico y se realiza en diferentes tejidos, entre los que se destacan músculo estriado, folículo piloso y sangre.⁴⁶ La distribución de la mutación en el ADNmt varía entre los diferentes tejidos por lo cual se pueden tener estudios negativos en pacientes oligosintomáticos; por esta razón se han creado herramientas para aumentar la capacidad de detectar la mutación del ADNmt en los tejidos con baja carga mitocondrial afectada.^{10,48,49} La identificación de la mutación del ADNmt es confirmatoria de la enfermedad, sin embargo su ausencia no la descarta.

Pruebas complementarias

Como se mencionó antes, el espectro clínico del MELAS es variado teniendo compromiso sistémico diferente. Por pruebas complementarias nos referimos a las ayudas diagnósticas que se requieren para el estudio del compromiso de estos órganos, siendo importantes el ecocardiograma, electrocardiograma, holter cardíaco, audiometría bitonal y potenciales evocados auditivos entre otros. Estarán enfocadas en cada paciente de acuerdo con el tipo de expresión clínica, por lo cual no es posible definir cuáles se deben solicitar de rutina. Se sugiere que en forma inicial se realicen las que informan el compromiso de los órganos que mayor comorbilidad aportan al paciente como son el cardíaco, renal, auditivo y endocrinológico.

Tratamiento

No existe tratamiento curativo en esta enfermedad, logrando en el mejor de los casos retardar la progresión de la misma. El curso natural del MELAS es variable, teniendo un comportamiento de reagudización y remisión; además no existen estudios doble ciegos aleatorios placebo controlados que evalúen el tratamiento de esta entidad, contando solo con reportes de casos y estudios abiertos que aportan las opciones terapéuticas en esta entidad. El objetivo del tratamiento se debe enfocar en maximizar la función mitocondrial, control antiepiléptico, minimizar el daño de los eventos de *strokelike* y manejar las comorbilidades.^{6,50}

Los cocteles mitocondriales compuestos por vitaminas con propiedades antioxidantes son con frecuencia la herramienta utilizada para buscar mejorar la función mitocondrial. Basados en la disfunción en la cadena respiratoria, estas mezclas buscan servir como cofactores enzimáticos en algunos casos o en otros incrementar la disponibilidad del sustrato enzimático.⁵⁰⁻⁵² Regímenes que incluyen numerosas combinaciones entre creatina, coenzima Q 10, ácido alfa lipoico y L-carnitina adicionados con riboflavina, tiamina, vitaminas C y E, y biotina son los más utilizados.^{6,53} Su disponibilidad es variable en diferentes complementos nutricionales de venta libre en nuestro país, sin embargo con concentraciones en ocasiones inferiores a las dosis reportadas en la literatura⁵⁰, situación que debe ser tomada en cuenta al iniciar la terapia en nuestros pacientes.

El tratamiento antiepiléptico adecuado y seguro permanece incierto, con antecedentes en la literatura que respaldan el uso de carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o gabapentin en dosis habituales⁵⁰, así como evidencia conflictiva que sugiere que el ácido valproico podría agravar las crisis y exacerbar episodios de *strokelike* en estos pacientes.^{6,27} Parece lógico inferir que el ácido valproico al disminuir los niveles de L-carnitina y por su potencial hepatotoxicidad estaría contraindicado.⁵⁴ Contrario a esto se demostró en un paciente que recibía L-carnitina como el ácido valproico fue útil y seguro en el control ictal, sin aparición de eventos adversos hasta 30 meses después de segui-

miento.⁵¹ En los dos casos presentados se abordó el manejo antiepiléptico con levetiracetam, sin complicaciones en 24 meses de seguimiento hasta la fecha. Los episodios de *strokelike* son quizá la forma más común de reagudización de la enfermedad, con un pronóstico que puede variar desde recuperación total hasta la muerte cuando se combina con el compromiso de otros órganos.⁵⁵ Teniendo en cuenta la fisiopatología que subyace a los episodios de *strokelike* descrita párrafos antes, la L-arginina en dosis de 500 mg/k/día se ha utilizado basándose en el papel potencial como precursora del óxido nítrico, mejorando la vasodilatación deficiente involucrada en estos eventos.⁵⁰ Así mismo, dosis de 1 g/día de metilprednisolona se han reportado en el tratamiento de los episodios de *strokelike* con mejoría del déficit neurológico.^{50,55} En las reagudizaciones presentadas por uno de nuestros pacientes la combinación de estos tratamientos ha mostrado ser efectiva, evidenciando una mejoría del compromiso de los lóbulos occipitales tanto en la clínica como en las imágenes, evolucionando en forma satisfactoria sin secuelas hasta la fecha.

El tratamiento de las comorbilidades originadas por el compromiso de diferentes órganos debe ser instaurado de manera habitual, manteniendo las precauciones sobre el posible efecto deletéreo de algunos medicamentos sobre los pacientes con MELAS, como el caso de la metformina y las estatinas entre otros.^{26,32,50}

Conclusión

La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *strokelike* tiene un compromiso multisistémico que puede variar entre los miembros de una misma familia. Su base fisiopatológica se encuentra en la alteración de la fosforilación oxidativa con la subsecuente depleción de ATP en la célula, secundaria a una mutación en el ADNmt, siendo la 3243 A>G la más frecuente. Son herramientas diagnósticas el cuadro clínico, las neuroimágenes, los paraclínicos en sangre, el estudio histopatológico y el tamizaje genético. Este último es necesario para confirmar la enfermedad. No se ha establecido un protocolo de tratamiento adecuado para los pacientes con MELAS y lo recomendado está basado en reportes de casos o

estudios abiertos no aleatorios. Se espera que con el mayor entendimiento de la fisiopatología de las reagudizaciones de la afección las opciones terapéuticas resulten ser más efectivas. Se debe brindar tratamiento adecuado a las comorbilidades encontradas en estos pacientes, teniendo en cuenta el potencial de algunos fármacos para exacerbar la enfermedad.

Referencias

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984;16:481-8.
2. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet*. 2001;106:94-101.
3. Gerbitz K-D, van den Ouweland JMW, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1271:253-60.
4. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*. 2007; 62:278-87.
5. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007;7:230-3.
6. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:133-58.
7. Schon EA. *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. 3rd ed. New York: Butterworth-Heinemann Nestler; 2003.
8. Eirís Puñal J, Gómez Lado C, Blanco Barca MO, Castro-Gago M. Enfermedades mitocondriales. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neurología Pediátrica*. Madrid: AEPED; 2008. 105-15.
9. Horvath R, Reilmann R, Holinski-Feder E, Ringelstein EB, Klopstock T. The role of complex I genes in MELAS: a novel heteroplasmic mutation 3380G>A in ND1 of mtDNA. *Neuromuscul Disord*. 2008 Jul; 18(7):553-6.
10. Urata M, Wada Y, Kim SH, et al. High-sensitivity detection of the A3243G mutation of mitochondrial DNA by a combination of allele-specific PCR and peptide nucleic acid-directed PCR clamping. *Clin Chem*. 2004;50:2045-51.
11. Campos Y, Garcia A, del Hoyo P, et al. Two pathogenic mutations in the mitochondrial DNA tRNA Leu(UUR) gene (T3258C and A3280G) resulting in variable clinical phenotypes. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jun; 13(5):416-20.
12. Fabrizi GM, Cardaioli E, Grieco GS, et al. The A to G transition at nt 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} may cause an MERRF syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:47-51.
13. Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ueda T, Ohta S, Watanabe K. Defect in modification at the anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNA(Lys) with the MERRF encephalomyopathy pathogenic mutation. *FEBS Lett*. 2000;467:175-8.
14. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(2):125-35.
15. Thambisetty M, Newman NJ, Glass JD, Frankel MR. A practical approach to the diagnosis and management of MELAS: case report and review. *Neurologist*. 2002 Sep;8(5):302-12.
16. Dougherty FE, Ernst SG, Aprille JR. Familial recurrence of atypical symptoms in an extended pedigree with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy: lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr*. 1994 Nov;125(5 1):758-61.
17. Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Feb;76(1):6-13.

18. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, et al. Stroke in Saudi children. Epidemiology, clinical features and risk factors. *Saudi Med J*. 2006 Mar;27 Suppl 1:S12-20.
19. Salih MA, Abdel-Gader AG, Zahraa JN, et al. Stroke due to mitochondrial disorders in Saudi children. *Saudi Med J*. 2006 Mar;27 Suppl 1:S81-90.
20. Conforto AB, Yamamoto FI, Oba-Shinjo SM, et al. Screening for MELAS mutations in young patients with stroke of undetermined origin. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun;65(2B):371-6.
21. Contreras N P, Elso T MJ, Ramírez C D, Cartier R L. Pseudo-infarto cerebral como primera manifestación de un MELAS tardío. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*. 2008;46(1): 35-42.
22. Gropen TI, Prohovnik I, Tatemichi TK, Hirano M. Cerebral hyperemia in MELAS. *Stroke*. 1994;25:1873-6.
23. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Waternberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab*. 2005 Feb;84(2):127-36
24. Tzoulis C, Bindoff LA. Serial diffusion imaging in a case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Stroke*. 2009; 40(2): e15-7.
25. Thomas JE, Lee N, Thompson PD. Statins provoking MELAS syndrome. A case report. *Eur Neurol*. 2007;57(4):232-5
26. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol*. 2010 Apr;33(2):138-51
27. Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr*. 1997 Jul;156(7):562-4
28. Kartsounis LD, Troung DD, Morgan-Hughes JA, Harding AE. The neuropathological features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Arch Neurol*. 1992 Feb;49(2):158-60.
29. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994 Jan;9(1):4-13.
30. Matsuzaki M, Takahashi R, Nakayama T, et al. Disruption of endothelial tight junctions in a patient with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Neuropediatrics*. 2010;41:72-4.
31. Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jul;1201:104-10
32. Maassen JA, LM TH, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S103-9.
33. Maassen JA, Janssen GM, Hart LM. Molecular mechanisms of mitochondrial diabetes (MIDD). *Ann Med*. 2005;37(3):213-21
34. Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. *Am J Med Genet*. 2002 May 30;115(1):66-70.
35. Matsuzaki M, Izumi T, Ebato K, et al. [Hypothalamic GH Deficiency and gelastic seizures in a 10-year-old girl with MELAS]. *No To Hattatsu*. 1991 Jul;23(4):411-6
36. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med*. 2006 Mar;64(3):61-71.
37. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. *Clin Res Cardiol*. 2012 Apr;101(4):255-61
38. Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, et al. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies. *Pediatr Cardiol*. 2004 Sep-Oct;25(5):443-50
39. Shimotake T, Furukawa T, Inoue K, Iwai N, Takeuchi Y. Familial occurrence of intestinal obstruction in children with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr Surg*. 1998 Dec;33(12):1837-9.
40. Sproule DM, Dyme J, Coku J, et al. Pulmonary artery hypertension in a child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA(Leu) gene (m.3243A > G). *J Inher Metab Dis*. 2008 Jan 7
41. Shoji Y, Sato W, Hayasaka K, Takada G. Tissue distribution of mutant mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Inher Metab Dis*. 1993;16(1):27-30.
42. Piccoli GB, Davico Bonino L, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia: on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome. *BMC Nephrol*. 2012 Feb 21;13:9.
43. Karvonen SL, Haapasari KM, Kallioinen M, Oikarinen A, Hassinen IE, Majamaa K. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol*. 1999 Apr;140(4):634-9.
44. Kubota Y, Ishii T, Sugihara H, Goto Y, Mizoguchi M. Skin manifestations of a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):469-73.
45. Horiguchi Y, Fujii T, Imamura S. Purpuric cutaneous manifestations in mitochondrial encephalomyopathy. *J Dermatol*. 1991 May;18(5):295-301.
46. Sue CM, Quigley A, Katsabanis S, et al. Detection of MELAS A3243G point mutation in muscle, blood and hair follicles. *J Neurol Sci*. 1998 Nov 26;161(1):36-9.
47. Mathews PM, Andermann F, Silver K, Karpati G, Arnold DL. Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. *Neurology*. 1993;43:2484-90.
48. Hancock DK, Schwarz FP, Song F, Wong LJ, Levin BC. Design and use of a peptide nucleic acid for detection of the heteroplasmic low-frequency mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) mutation in human mitochondrial DNA. *Clin Chem*. 2002 Dec;48(12):2155-63.
49. Mende S, Royer L, Herr A, et al. Whole blood genome-wide expression profiling and network analysis suggest MELAS master regulators. *Neuro Res*. 2011 Jul;33(6):638-55.
50. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS drugs*. 2006;20:443-64.
51. Kaufman KR, Zuber N, Rueda-Lara MA, Tobia A. MELAS with recurrent complex partial seizures, nonconvulsive status epilepticus, psychosis, and behavioral disturbances: case analysis with literature review. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):494-7
52. Tanaka J, Nagai T, Arai H, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins and B2. *Brain Dev*. 1997 Jun;19(4):262-7
53. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:79-91.
54. Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver*. 2000;20:346-8.
55. Finsterer J. Management of mitochondrial stroke-like-episodes. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1178-84

Artículo de investigación científica y tecnológica

CEFALEA CRÓNICA DIARIA: ALTERACIÓN DE LA HORMONA TIROESTIMULANTE

Ramón Antonio Quintero Almenárez MD*, Johanna Valderrama Zuluaga MD**, Diana Andrea Sierra Medina MD***

Resumen

Objetivo: describir los niveles de TSH en pacientes con cefalea crónica diaria (CCD) que asistieron a la consulta externa de neurología en los hospitales de San José y Santa Clara entre mayo 2008 y mayo 2010. **Métodos:** serie de casos de pacientes que asistieron a consulta y cumplieron criterios para CCD, se excluyeron los que tuviesen causa secundaria sistémica o estructural, o que consumieran medicamentos que alteraran la TSH. Se interrogaron síntomas frecuentes asociados con hipotiroidismo. **Resultados:** se incluyeron 201 pacientes, 50 % tenían 53 años o menos (RIQ: 43-63). Se encontró TSH anormal en 79 (39%), la alteración del sueño fue el síntoma asociado más frecuente (50%), la cefalea más común con TSH elevada de tipo tensión en 48 (61.6%) y migraña en 15 (19.2%). **Conclusión:** en los pacientes con CCD que a pesar de recibir tratamientos de primera línea la cefalea persiste y se torna crónica, conviene explorar alteraciones en la homeostasis como hipotiroidismo y determinar cifras de TSH debido a que hay un porcentaje que no cumplen los criterios de las cefaleas crónicas más frecuentes. El estudio no permite establecer una asociación entre ésta y el hipotiroidismo.

Palabras clave: cefalea crónica diaria, hormona tiroestimulante, hipotiroidismo.

Abreviaturas: TSH, hormona tiroestimulante; CCD, cefalea crónica diaria; IMC, índice de masa corporal.

CHRONIC DAILY HEADACHE: ALTERATION OF THE THYROID STIMULATING HORMONE**Abstract**

Objective: to describe TSH levels in chronic daily headache (CDH) patients who attended the neurology outpatient clinic at San José and Santa Clara hospitals between May 2008 and May 2010. **Methods:** a case series including those who attended the outpatient clinic and met the CDH criteria. Those with a systemic or structural secondary cause were excluded as well as those taking medication which alter TSH levels. Frequent symptoms associated with hypothyroidism were inquired. **Results:** the study included 201 patients, 50% were 53 years or less (IQR: 43-63). An abnormal TSH level was found in 79 (39%), sleep disturbance was the most frequent associated symptom (50%), tension-type headache was the most commonly associated with increased TSH in 48 (61.6%) and migraine in 15 (19.2%). **Conclusion:** exploration for homeostasis disorders such as hypothyroidism determining TSH levels is recommended in patients with persistent leading to chronic CDH though taking first-line therapy, for there is a percentage of them who do not meet the most frequent criteria for chronic headaches. This study does not allow an association between CDH and hypothyroidism to be established.

Key words: chronic daily headache, thyroid stimulating hormone, hypothyroidism.

Fecha recibido: enero 24 de 2012. Fecha aceptado: mayo 25 de 2012

* Neurólogo Clínico Hospitales de San José y Santa Clara. Bogotá DC, Colombia.

** Neuróloga Clínica, egresada Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

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

Introducción

La CCD es una entidad que se caracteriza por presentar cefalea durante al menos quince días durante tres meses¹⁻⁷ Es una enfermedad cuyas causas más comunes son la cefalea tipo tensión y la migraña crónicas.^{1-4,6,8} La prevalencia de CCD ha sido de 4.1 % en americanos², entre 4 y 5% en ingleses⁴, 5% en españoles^{4,9} y 6.9% para los brasileros^{7,8} No se encontró literatura relacionada con las características epidemiológicas en Colombia en las bases de datos revisadas (*OVID*, *PUBMED*, *LILACS*, *HINARI*, *SCIELO*).

Aunque la CCD no está dentro de la clasificación según la Sociedad Internacional de Cefaleas, el Dr. Silberstein^{1,10} sí la tiene en cuenta debido a la frecuencia con la que ésta se presenta sobre todo en pacientes con cefalea tipo tensión y migraña, pero en algunas ocasiones tiene otra etiología, por tal razón es importante descartar patologías secundarias dentro de las cuales se encuentran las alteraciones endocrinas en especial hipotiroidismo.^{4,11-13} No se ha aclarado la frecuencia y la relación de la CCD con esta patología y muchos de los pacientes aquejan síntomas relacionados con la misma, como depresión, mialgias, alteraciones del sueño, caída de cabello y fallas de la memoria.¹²⁻¹⁵ En la consulta, si el paciente tiene una historia clínica que pueda orientar a la necesidad de la realización de estudios complementarios, entre ellos la toma de la TSH como medida de la función tiroidea, se debe solicitar ya que el diagnóstico y tratamiento posterior ayudaría a mejorar los síntomas referidos así como la CCD, tal como se propone en el estudio, realizando una pronta remisión a endocrinología con el fin de mejorar las condiciones de los pacientes disminuyendo la cronicidad de la misma.^{4,11}

Cerca del 30% de los pacientes con hipotiroidismo sufren de cefalea, que por lo regular aparece dos meses después de otros síntomas evidentes.^{12,13} Aquella atribuida a hipotiroidismo comparte características clínicas con la de tipo tensión crónica como ser bilateral, no pulsátil, sin asociación con náusea o vómito, tener un carácter continuo y ser más frecuente en mujeres.¹³ El propósito de este estudio es describir la

frecuencia de la TSH alterada en pacientes con CCD que asistieron a la consulta externa de neurología en los hospitales de San José y Santa Clara entre mayo 2008 y mayo 2010.

Materiales y métodos

Estudio de serie de casos entre mayo 2008 y mayo 2010 en dos hospitales de tercer nivel en Bogotá, Colombia (San José y Santa Clara). Se incluyeron 201 pacientes mayores de 18 años que acudieron a consulta externa de neurología, a quienes el especialista confirmó el diagnóstico de CCD de acuerdo con el criterio del Dr. Silberstein¹ y que a pesar de haber recibido tratamiento de primera línea según el tipo (acetaminofén antiinflamatorios no esteroideos) la cefalea persistió. Fueron excluidos quienes por antecedentes hubieran recibido medicamentos que alteraran la TSH (carbamazepina, fenitoína, amiodarona, clorpromazina, clomifeno, litio, mercaptopurina¹⁶), quienes cursaron con cefalea por abuso de analgésicos o se encontraran con suplencia hormonal de levotiroxina, tratamiento con yodo, antecedentes de cefalea secundaria (infecciones de sistema nervioso central), trauma craneoencefálico, sarcoidosis o alteraciones en la tomografía cerebral simple o la resonancia magnética.

Los datos se recolectaron de las historias clínicas en el formato diseñado por los investigadores para tal fin. Las características clínicas investigadas en todos los pacientes fueron: alteración de la memoria (medida con MMSE *Mini Mental State Examination*), dolor muscular, caída de cabello, depresión según los criterios diagnósticos *DSM IV*, trastornos del sueño (al menos uno de los siguientes: dificultad en iniciar o mantener el sueño, despertar prematuro en la madrugada, pobre calidad de sueño o cantidad insuficiente); hiporreflexia (signo indirecto de hipotiroidismo evaluada al examen físico o descrita en la historia clínica), tipos de cefalea (tensión, cluster y migraña) e IMC. Los pacientes fueron medidos y pesados en la consulta, la báscula fue calibrada cada diez casos; el valor de TSH se estableció mediante electroquimioluminiscencia (normal entre 0.45 y

4.2 uIU/ml). La base de datos se elaboró en *Microsoft Excel 2007*. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias. Las cuantitativas se analizaron por medio de medidas de tendencia central y dispersión en *STATA 10*. Este trabajo fue aprobado por el comité de investigaciones y ética del Hospital de San José. Todos firmaron el consentimiento informado.

Resultados

Después de analizar 201 pacientes tratados con medicamentos de primera línea según el tipo de cefalea pero que ésta persistió, se encontró que la CCD fue más frecuente en mujeres (85%). En la **Tabla 1**, se presentan las características demográficas, los signos y los síntomas. El 53.8 % con CCD se encuentran en edades entre 39 y 59 años. El síntoma más frecuente fue alteración del sueño (41%), seguido de caída de cabello y de depresión en 28% y 25 %. La hiporreflexia se halló en 0.4 %.

Dentro de la CCD se destaca la de tipo tensión, con 108 pacientes (53.7%), seguida de migraña en 47 casos (23.4%) y tensión más migraña en 13 (6.5%). No se pudieron clasificar 33 (16.4 %) dentro de los tipos mencionados (**Tabla 1**).

La TSH se encontró alta en 48 (61.6%) con cefalea tipo tensión, en 15 (19.2%) con migraña, cinco (6.4%) con tipo tensión más migraña y en diez (12.8%) no se pudo clasificar (**Tabla 2**).

El 87.1% tenía TSH entre 4,21 y 9.9 uIU/ml; la cifra más elevada fue de 98.2 (uIU/ml) en una mujer de 75 años; uno cursó con TSH \leq 0.45 uIU/ml, y todos los diez que tenían TSH $>$ de 4.2 uIU/ml (12.9%) presentaron valores superiores a 10 uIU/ml (**Tabla 3**). La TSH alterada se encontró en 79 pacientes (39%), uno con cifra baja y 78 pacientes alta. En el 46.2 % de estos últimos el IMC estuvo en sobrepeso u obesidad. El 47.4% eran mayores de 59 años y las mujeres presentaron TSH alterada alta en el 74.4 % de los casos frente a 25.6 % de los hombres (**Tabla 4**).

Tabla 1. Características de los pacientes con cefalea crónica diaria

Características	n=201(%)	
	n(%)	
Demográficas		
mujeres	171	(85)
Edad en años mediana (RIQ) *	53	(43-63)*
18-38	35	(17.4)
39-59	108	(53.8)
>59	58	(28.8)
IMC †	n=196	
normal	89	(45.4)
sobrepeso	66	(33.7)
obeso	22	(11.2)
bajo peso	19	(9.7)
Signos y síntomas (Si) n/ total (%)		
alteración de la memoria‡	26/201	(13.1)
caída de cabello §	56/199	(28.1)
alteración de sueño	82/199	(41)
mialgias ¶	34/201	(16.9)
depresión **	50/200	(25)
hiporreflexia††	1/201	(0.4)
Tipo de cefalea ‡‡		
migraña	47	(23.4)
tipo tensión	108	(53.7)
cluster	0	(0)
migraña+ tipo tensión	13	(6.5)
Otros**	33	(16.4)

*RIQ rango intercuartílico (25%-75%); † IMC, índice de masa corporal: peso actual kg / talla² (metros); ‡alteración de la memoria: medida por MMSE (Mini-Mental State Examination) alterado al ser menor de 27 puntos; §caída del cabello inusual, al menos dos meses antes del evento; ||alteración del sueño si tiene por lo menos uno de los siguientes: 1. dificultad en iniciar o mantener, 2. despertar prematuro en la madrugada, 3.pobre calidad, 4.cantidad insuficiente, dos meses previo del evento; ¶mialgias: dolores musculares al menos dos meses antes del inicio de cefalea; **depresión: según criterios diagnósticos del episodio depresivo mayor (DSM IV) evaluado al momento de aplicar la encuesta; ††hiporreflexia: reflejos disminuidos valorados en la consulta; ‡‡tipo de cefalea: según criterios de IHS 2004(International Headache Society); **otros: el paciente no presenta criterios para los tipos de cefalea asociados a CCD.

Tabla 2. Tipo de cefalea según nivel de TSH

TIPO DE CEFALEA	TSH ALTERADA		TSH NORMAL
	≤0.45 (uIU/ml)	>4.2 (uIU/ml)	>0.46-4.2 (uIU/ml)
n(%)	1 (0.5)	78(38.8)	122(60.7)
Otras*	0	10 (12.8)	23 (18.8)
Migraña	0	15(19.2)	32(26.2)
Tipo tensión	1	48(61.6)	59(48.4)
Migraña y tipo tensión	0	5(6.4)	8(6.6)

*El paciente no presenta criterios para los tipos de cefalea más comunes asociados con CCD

Tabla 3. Rangos de TSH anormal entre los pacientes

TSH ALTERADA n(%)			
≤0.45 uIU/ml	4.21-6.9 uIU/ml	7.0-10 uIU/ml	>10 uIU/ml
1 (100)	52(66.6)	16 (20.5)	10 (12.9)

Discusión

En el 39 % de los pacientes se halló TSH alterada, cifra elevada comparada con el estudio de Wiendels y colaboradores realizado en 176 pacientes, que reportaron 10% de alteraciones endocrinas; ellos describen las comorbilidades más frecuentes, donde se destacan las psiquiátricas, que concuerda con el presente trabajo donde la depresión es el tercer síntoma más frecuente en la población con CCD.^{5,11,17}

Dentro de los signos y síntomas indagados el más común fue la alteración del sueño, seguido de caída de cabello y luego la depresión, estos pueden estar asociados con la función tiroidea, que como se sabe es importante en la regulación de muchas funciones metabólicas del organismo. Las alteraciones psiquiátricas son frecuentes en relación con las endocrinas, sin embargo los estudios anteriores no las han discriminado^{5,11,17}, pero se ha mencionado la aparición de depresión en hipotiroidismo.¹⁸ En la población estudiada se encontró que la alteración del sueño y la depresión podrían tornar crónica la cefalea, alterando las condiciones habituales de los individuos e incluso la calidad de vida.

Tabla 4. TSH alterada según características sociodemográficas, signos y síntomas de CCD

VARIABLES	TSH ALTERADA		TSH NORMAL
	≤0.45 (uIU/ml)	>4.2 (uIU/ml)	>0.46-4.2 (uIU/ml)
n (%)	1 (0.5)	78 (38.8)	122 (60.7)
IMC † n=177			
normal	1	31(39.7)	57 (48.7)
sobrepeso	-	29(37.2)	37(31.6)
obeso	-	7(9)	15(12.9)
bajo peso	-	11(14.1)	8(6.8)
Edad			
18-38	1	9(11.5)	25(20.5)
39-59	-	32(41.1)	76(62.3)
>59	-	37(47.4)	21(17.2)
Género			
femenino	1	58(74.4)	112(91.8)
Síntomas y signos			
alteración de memoria ‡	-	17(21.8)	9(7.4)
alteración de sueño	-	39(50)	43(35.8)
mialgias ¶	-	17(21.8)	17(13.9)
caída de cabello §	1	29(37.2)	26(21.7)
depresión **	-	28(35.9)	22(18.2)
hiporreflexia††	-	1(1.3)	0(0)

†IMC, índice de masa corporal: peso actual kg / talla² (metros); ‡alteración de la memoria: medida por MMSE (Mini-Mental State Examination) menor de 27 puntos; §caída del cabello: al menos dos meses antes del evento, ||alteración del sueño, si tiene por lo menos uno de los siguientes: 1. dificultad en iniciar o mantener 2. despertar prematuro en la madrugada, 3. pobre calidad de sueño, 4. cantidad insuficiente; dos meses previo del evento; ¶mialgias: dolores musculares al menos dos meses antes del inicio de los síntomas; **depresión: según criterios diagnósticos del episodio depresivo mayor (DSM IV) evaluado al momento de aplicar la encuesta; ††hiporreflexia: reflejos disminuidos valorados en la consulta.

El género femenino y el grupo de adultos mayores (> 59 años) son los más afectados, como se describe en los resultados del trabajo realizado por Castillo J. y colaboradores en donde se tomó una muestra de 1.883 pacientes con edad promedio de 50 ± 17 años, encontrando que la frecuencia de CCD fue mayor en mujeres (89.9%)⁹, hallazgos que se correlacionan con los del presente estudio.

El sobrepeso y la obesidad son signos comunes de alteración metabólica; concordante con esto, se encuentra en el presente estudio que el 50% de los pacientes con TSH alterada tienen un IMC >25; por tanto, es importante realizar esta medición en quienes asisten a consulta aquejando CCD. Lo anterior, debido a que hay otros tipos de CCD que cursan con obesidad como la hipertensión endocraneana benigna, la cual se considera como un diagnóstico diferencial de la cefalea asociada con hipotiroidismo.¹⁹

En este estudio se evidenció que la cefalea que más se asocia con TSH elevada fue de tipo tensión, compartiendo características con la atribuida a hipotiroidismo; no se encontró relación entre los niveles de TSH y el tipo de CCD.

El 12.9% tenían TSH elevada >10 uIU/ml, por lo tanto se consideran hipotiroideos francos. El 87.1 % presentaron TSH entre 4.21 y 9.9 uIU/ml, pero antes de considerarlos con hipotiroidismo clínico o subclínico se deben realizar pruebas complementarias o seguimiento químico y bioquímico de función tiroidea con el fin de confirmarlo o descartarlo.

Diez pacientes con CCD y TSH elevada (12.8%) no cumplían los criterios para los tipos de cefalea más comunes relacionados con CCD. Es posible que la causa de la cronicidad sea la alteración tiroidea, pero se deben realizar estudios con muestra más amplia. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es que los niveles de TSH se elevan en adultos mayores, sin que indique enfermedad.^{20,21}

Aún faltan estudios para aclarar si otro tipo de cefaleas crónicas se asocian con hipotiroidismo. Una de las limitaciones de este estudio es que por ser una serie de casos, no contó con el seguimiento de los pacientes por parte del servicio de endocrinología y fue difícil establecer hipotiroidismo subclínico para poder generar mayor información sobre CCD y TSH alterada.

Referencias

1. Silberstein SD. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc* 2005 Apr;105(4 Suppl 2):23S-9S.
2. Bigal Marcelo, Sheftell Fred. Chronic Daily headache and its subtypes. *Continuum* 2006;133-52.
3. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006 Jan 12;354(2):158-65.
4. Goadsby PJ, Boes C. Chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Jun;72 Suppl 2:ii2-ii5.ii2-ii5.
5. Wiendels NJ, van HA, Knuistingh NA, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life. *Cephalalgia* 2006 Dec;26(12):1443-50.
6. Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache* 2005 Apr;45 Suppl 1:S74-S85.
7. Queiroz LP, Peres MF, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. Chronic daily headache in Brazil: a nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2008 Dec;28(12):1264-9.
8. Queiroz LP, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. *Headache* 2009 Jan;49(1):71-8.
9. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999 Mar;39(3):190-6.
10. Nappi G, Granella F, Sandrini G, Manzoni GC. Chronic daily headache. How should it be included in the IHS classification? *Headache* 1999 Mar;39(3):197-203.
11. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 2002 Jul;42(7):575-81.
12. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleyrier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia* 1998 Dec;18(10):687-9.
13. Tepper DE, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Headache attributed to hypothyroidism. *Curr Pain Headache Rep* 2007 Aug;11(4):304-9.
14. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 Jun;14(3):197-208.
15. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Sep;36(3):595-615, v.
16. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008 Feb;29(1):76-131.
17. Wiendels NJ, Knuistingh NA, Rosendaal FR, Spinhoven P, Zitman FG, Assendelft WJ, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006 Dec;26(12):1434-42.
18. de FS, Salvatori E, Colopriscio G, Martelletti P. Headache and mood disorders. *J Headache Pain* 2005 Sep;6(4):250-3.
19. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Headache* 2009 Feb;49(2):178-84.
20. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
21. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004 Jan;140(2):125-7.

Artículo de investigación científica y tecnológica

TELENEUROLOGÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES EPILÉPTICOS**PRUEBA PILOTO EN EL HOSPITAL DE SAN JOSÉ. BOGOTÁ DC, COLOMBIA**

Natalia Maria Schoeder MD*, Iván Augusto Gaona Barbosa MD**, Nandy Rodriguez Velásquez MD***, Jean Paul Vergara MD****

Resumen

La gran demanda de servicios de consulta de neurología y la concentración de los neurólogos en las ciudades principales, son factores determinantes para desarrollar la teleneurología en el seguimiento de pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia. *Objetivo general:* evaluar el nivel de satisfacción de los pacientes con la teleconsulta neurológica y determinar los requerimientos humanos y técnicos para su implementación y evaluación. *Métodos:* se realizó una prueba piloto entre enero y marzo de 2012. Factores de inclusión: mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de epilepsia y consentimiento informado. La muestra se dividió en el grupo de consulta presencial GI y el de teleconsulta GII. *Resultados:* en GI se incluyeron quince pacientes y se excluyeron dos, en GII de 26 sólo siete cumplieron los requisitos de inclusión. El nivel de satisfacción de la consulta en GI fue 92% y en el GII 72%. *Discusión:* GII mostró un alto nivel de satisfacción; la prueba define los requerimientos humanos y técnicos para su replicación. *Conclusiones:* la telemedicina es una estrategia viable para mejorar el alcance de los servicios de neurología en pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia, pues muestra una alta aceptación. Es necesario realizar estudios que evalúen esta modalidad en una población mayor y por períodos largos, para determinar la satisfacción de pacientes, neurólogos y costo eficiencia de la actividad.

Palabras clave: telemedicina, teleneurología, epilepsia, neurología, telesalud.

**TELENEUROLOGY FOR EPILEPTIC PATIENT FOLLOW-UP
A PILOT TRIAL AT HOSPITAL DE SAN JOSÉ. BOGOTÁ DC, COLOMBIA****Abstract**

The use of teleneurology was determined by factors such as a great demand of neurological follow-up services for epileptic patients and the fact that most neurologists reside in the main cities. Overall Objective: to evaluate patient satisfaction rates with teleneurology and the human and technical resources needed for the implementation and evaluation of this consultation system. Methods: a pilot trial was conducted between January and March 2012. The inclusion criteria were: patients older than 18 years with confirmed diagnosis of epilepsy and an informed consent. The sample was divided into the standard face to face consultation group (GI) and the teleconsultation group (GII). Results: GI included 15 patients and 2 were excluded. In GII, only 7 met the inclusion criteria out of 26 patients. The

Fecha recibido: junio 28 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 6 de 2012

* Neuróloga, Hospital de San José. Instructor Asistente Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

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

*** Oftalmóloga, Clínica de ojos, directora del centro de innovación tecnológica para la academia y coordinadora de telemedicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

**** Residente I de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Epidemiólogo clínico. Bogotá DC. Colombia.

patient satisfaction rate in GI was 92% and in GII 72%. Discussion: GII evidenced high satisfaction rates; the trial defines the human and technical replication requirements for this system. Conclusions: telemedicine is a feasible strategy for improving the scope of neurology services in patients with confirmed diagnosis of epilepsy for it has a high level of acceptability. Further trials in a larger population for longer periods must be conducted to confirm cost effectiveness and patient and neurologist satisfaction rates for this activity.

Key words: telemedicine, teleneurology, epilepsy, neurology, telehealth.

Introducción

La gran demanda de consulta especializada de neurología y la escasa oferta de profesionales entrenados impacta en forma negativa en la calidad de la prestación de los servicios, que se refleja en fallas de accesibilidad y oportunidad, lo que ocasiona incremento en la morbilidad y aun en la mortalidad, sobretodo en aquellas zonas aisladas por circunstancias geográficas o políticas, situación frecuente en algunas áreas de nuestro país.¹⁻³ En Colombia el uso de la tecnología de la informática y la comunicación (TIC) en el área de la salud puede ser una opción viable para garantizar servicios asistenciales especializados y subespecializados en zonas remotas de difícil acceso, por la variedad geográfica y situaciones sociopolíticas propias de algunas regiones, además de condiciones propias del paciente como limitación funcional y económica que le dificulta el traslado junto con cuidadores o grupos familiares al sitio de atención médica.

La telemedicina consiste en el intercambio de información médica a través de las TIC para prestar servicios de salud, permite el acceso del profesional a los datos del paciente ofreciendo los elementos para realizar un acto médico. Además, brinda herramientas adicionales para el cuidado mediante educación del personal hospitalario, facilita el desarrollo de procesos de promoción y prevención de la enfermedad y hace posible el seguimiento epidemiológico y la investigación.^{2,4}

La telemedicina ha evolucionado con los avances de las TIC, pues al principio la trasmisión era de pequeñas cantidades de información y voz, pasando por la comunicación telefónica y el correo electrónico como apoyo para la atención médica presencial.⁵ Los recientes avances en las telecomunicaciones han convertido esta alternativa en un proceso fluido, agradable y fac-

tible para la prestación de servicios.^{5,6} Por lo anterior, diferentes instituciones tanto públicas como privadas plantean iniciativas que estimulen la formación de programas en salud a través de este tipo de tecnología, no sin antes evaluarlos en nuestros países para determinar su utilidad e impacto.⁷

En Colombia las condiciones para el desarrollo de la telemedicina están dadas. Las políticas dirigidas a aumentar la cobertura de las redes de comunicación en poblaciones lejanas e interconectar instituciones públicas, en especial las que prestan servicios de salud, facilitan las condiciones necesarias para pensar en la masificación de esta modalidad de atención.⁸ El Ministerio de la Protección Social a través de la ley 1448 de 2006, dio el marco legal por medio del cual se define esta actividad, se establecen los parámetros de habilitación para los prestadores de programas de telemedicina, las características técnicas, científicas y éticas para el adecuado desarrollo de la misma.^{9,10}

Entre 2001 y 2003 se hizo una búsqueda sistemática de los proyectos de telemedicina en Colombia, identificando 43 que conectaron más de 650 instituciones prestadoras de servicios de salud y brindaron atención a más de 550.000 personas con limitaciones en el acceso a servicios médicos. La revisión de este grupo de expertos resalta que las intervenciones realizadas han arrojado resultados positivos, pero no han sido evaluadas en forma rigurosa. Dentro de sus conclusiones resaltan la necesidad de valorar el impacto de estas intervenciones sobre la población, ya que sólo entonces se podrán hacer recomendaciones avaladas en forma científica para su uso. Esta necesidad es visible en el resto de Latinoamérica, teniendo en cuenta las condiciones propias de los países de la región que puedan limitar el impacto de la telemedicina.^{11,12}

Las enfermedades neurológicas son frecuentes en la población general y tienen morbilidad y mortalidad importante.^{13,14} La atención directa por parte de personal especializado en esta área permite el manejo adecuado de los enfermos, lo que influye en el pronóstico de su afección. El grupo médico calificado no siempre está disponible, incluso en países con grandes recursos donde muchos de los pacientes que ingresan a urgencias con síntomas agudos, raras veces son atendidos por un neurólogo, por lo que el tratamiento no se inicia a tiempo por falta de la opinión de un experto.¹⁵

La atención de pacientes desde el servicio de urgencias con patologías neurológicas ha demostrado utilidad y beneficios para intervenciones donde el tiempo es una prioridad, como la trombolisis intravenosa y el estado epiléptico. La telemedicina ha disminuido el tiempo para atender estos casos y ha mejorado el pronóstico. Además, se ha demostrado concordancia entre la consulta presencial y a través de telemedicina, brindando alternativas a instituciones hospitalarias que tienen limitaciones en la disponibilidad del neurólogo.¹⁶⁻¹⁹

Las posibilidades de atención deben dirigirse a patologías neurológicas frecuentes como la epilepsia. Esta condición requiere un clínico con entrenamiento que realice el diagnóstico, para mejorar el pronóstico al dar un manejo bien indicado.^{20,21} Al no contar con la opción de atención especializada, se evidencia la importancia de utilizar métodos alternativos que permitan al experto suministrar un manejo y evitar traslados que algunas veces pueden ser injustificados e incluso riesgosos.²²

En general, el manejo de los pacientes epilépticos puede verse favorecido con el uso de la telemedicina, debido a que por este medio se puede acceder a las personas que rodean al paciente, elemento fundamental en el diagnóstico, disminuyendo la dependencia del consultorio para el familiar y el enfermo.²³ Además, ofrece un ahorro económico al disminuir el desplazamiento en especial aquellas personas que tienen que recorrer grandes distancias.²⁴⁻²⁶

Lo anterior nos permite considerar la telemedicina como una oportunidad de prestación de servicios de salud especializados, ya que las ventajas se adaptan

muy bien a las condiciones de nuestro país y a las del paciente con epilepsia, facilitando la comunicación con el neurólogo para mejorar la calidad de vida y disminuir la frecuencia de convulsiones.²⁷ En la implementación de estos proyectos deben tenerse en cuenta las pautas gubernamentales para su desarrollo, además de realizar una evaluación continua durante la planeación y ejecución, para que de este modo se conozca la efectividad, utilidad e impacto real.^{7,11,12,28} Por lo anterior pretendemos desarrollar un proyecto para el seguimiento de pacientes epilépticos en Bogotá, DC, Colombia.

El servicio de neurología y el área de telemedicina del Hospital de San José en conjunto con la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por medio del grupo de proyección social y su línea de investigación, innovación tecnológica para la academia y la salud, llevaron a cabo una prueba piloto que pretende evaluar el nivel de satisfacción de los pacientes con la modalidad de teleconsulta y la consulta médica presencial. Además, se pretende determinar los requerimientos básico humanos y técnicos para la implementación de la modalidad de teleconsulta a través de videoconferencia y con una plataforma telemática confiamos en que sea viable en nuestro medio, esperando que el nivel de satisfacción del grupo de pacientes evaluados en la consulta por telemedicina sea igual o superior al de la presencial.

Materiales y métodos

La población a estudio fueron los pacientes que acudieron a la consulta de neurología del Hospital de San José. Los criterios de inclusión fueron ser mayores de 18 años, firmar el consentimiento informado y tener diagnóstico confirmado de epilepsia realizado por el servicio de neurología de este hospital mediante la evaluación clínica y paraclínica. Se tomó una muestra de veinte casos elegidos por conveniencia que fueron asignados en dos grupos, el I de consulta médica presencial y el II de teleconsulta. Al final de la prueba a ambos se les aplicó una encuesta para evaluar el nivel de satisfacción y el sistema utilizado. El período fue entre enero y marzo de 2012.

El instrumento de recolección usado para medir la satisfacción de los pacientes en la prueba fue un cuestionario de satisfacción con 19 preguntas tomado de una escala aplicada en Canadá, diseñado bajo una escala de *thurstone* con cinco alternativas de respuesta. Se esperaba que el 90% de los encuestados respondieran que estaban de acuerdo y/o muy de acuerdo con la consulta por telemedicina. Las 19 preguntas fueron adaptadas a nuestro lenguaje e idioma, mediante la traducción y ajustes por dos traductores independientes y el grupo de trabajo.²⁵

También se aplicó un cuestionario para evaluar el sistema de telemedicina, donde se determinaron variables técnicas que permiten la realización de la consulta, desde la percepción del paciente. Consta de cinco preguntas con tres alternativas de respuesta, a saber: excelente, bueno y malo, esperando que el 90% de los pacientes respondieran las dos primeras.

Los cuestionarios de satisfacción y evaluación se efectuaron con el software *Limesurvey* y se publicaron en internet. Las teleconsultas se hicieron desde el Hospital de San José como centro de referencia en telemedicina, institución prestadora de servicios de salud de IV nivel de complejidad y el centro remitido fue la unidad primaria de atención Ricaurte. Se utilizó la plataforma telemática *GALENICA-TELESALUD* y *SKYPE* como programa de video conferencia, internet inalámbrico por cable y móvil 4G (GPSS).

Se tabularon los datos obtenidos en formato de recolección con sus variables correspondientes en el programa *Microsoft Office Excel 2007*. Los datos demográficos y clínicos del paciente se informaron con frecuencias absolutas y porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, según el tipo de variable. La satisfacción del paciente con el sistema de consulta se reportó con frecuencias absolutas y porcentajes para cada opción de la escala. Los resultados del proceso de seguimiento fueron anotados con frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis estadístico se realizó en *Stata 10*. El proyecto fue aprobado por el comité de ética institucional para su desarrollo.

Resultados

El desarrollo de la prueba piloto se realizó entre el 1° de marzo y el 18 de abril de 2012 con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se asignaron los que aceptaron participar en dos grupos, el I de consulta médica presencial y el II de teleconsulta médica. En el primero se evaluaron trece pacientes y se excluyeron dos porque no llenaron la totalidad de los datos del cuestionario. El promedio de edad fue de 45 años, 23% hombres (**Tabla 1**). Con respecto al cuestionario de satisfacción sobre la consulta presencial con el especialista, el 92% manifestó estar de acuerdo o muy de acuerdo con esta valoración médica. El acceso a los servicios de salud se observó en el 50% de los pacientes quienes estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo. Entre los evaluados el 85% opinó a favor de la consulta médica presencial como la única forma de recibir atención médica en salud, sólo el 23% prefirió la consulta por telemedicina en su comunidad a la presencial y 46% de los casos refirió estar de acuerdo con probar nuevas alternativas de atención médica. En el grupo II se citaron en total 26 pacientes y solo participaron siete (27%), fue necesario aumentar la muestra programada para ampliar la base de recolección de datos. Se excluyeron varios pacientes por inasistencia (15), porque no tenían diagnóstico de epilepsia (1), debido a fallas técnicas de internet que impidieron la teleconsulta (2) y por estado convulsivo en la consulta (1). La edad promedio fue de 45 años, 86% mujeres, el nivel de escolaridad promedio fue educación básica, el estrato socioeconómico predominante fue 2 y todos los pacientes viven en el área urbana de Bogotá DC (**Tabla 2**).

El promedio de atención en la valoración fue de 19 minutos, se presentaron retrasos por dos factores; el primero debido a problemas técnicos de acceso a internet, por estado meteorológico adverso (lluvias intensas, granizo, tormenta eléctrica) con demora de 85 minutos en promedio y el segundo por retraso atribuido al paciente, que en un caso alcanzó 42 minutos con respecto a la hora de citación.

En el grupo II los resultados de satisfacción con la consulta de telemedicina fue de 72%, indicó estar de acuerdo o muy de acuerdo y el 100% se sintió apo-

Tabla 1. Características de la población valorada en consulta médica presencial

Género masculino, n (%)	3 (23)
Edad, años promedio	45 (18.1)
Rango	(22 – 74)

Tabla 2. Características de la población valorada en consulta a través de telemedicina

Género masculino, n (%)	1 (14)
Edad, años promedio	45 (31 – 53)
Escolaridad, n (%)	
ninguna	1 (14.29)
primaria	3 (42.86)
secundaria	1 (14.29)
técnica	1 (14.29)
universitaria	1 (14.29)

yado por el médico y animado durante la sesión. El 72% tuvieron una opinión favorable para el acceso a la salud a través de telemedicina.

Sólo a los pacientes del grupo II se les aplicó el cuestionario para la evaluación del sistema, el 57% calificó como malo *ser escuchados por el médico* por presentarse problemas técnicos en internet, el 76% mala *la calidad de la comunicación* pues tuvo interrupciones por fallas del acceso a internet durante la consulta, sin embargo el 86% respondió que comprendió las indicaciones brindadas por su médico. Por último, percibieron un beneficio económico en los desplazamientos el 57%, 86% estuvieron de acuerdo con la calidad del servicio proporcionado a través de telemedicina y el mismo número volvería a tener una consulta por esta vía, destacándose que en la última pregunta nadie manifestó estar en desacuerdo. Al valorar los beneficios con este sistema de consulta, los casos evaluados resaltan el hecho de haber podido ver al especialista más pronto y el hecho de que el inicio del tratamiento ocurra más pronto, con opiniones favorables de 71% y 85 % de los pacientes.

Discusión

La evolución de las comunicaciones y la aparición de nuevas tecnologías nos permiten pensar en vencer paradigmas y de esta forma brindar a los

pacientes nuevas alternativas de atención y servicios de salud.

El tamaño tan pequeño de la muestra de sólo siete pacientes por inasistencia, puede explicarse porque tienen acceso fácil a la consulta presencial con el especialista en una ciudad capital como Bogotá, sin embargo la prueba piloto sirve para evaluar el diseño de implementación de la teleconsulta y nos permitió identificar inconvenientes ya determinados por otros grupos de trabajo.

El primero fue al intentar buscar un sitio de remisión fuera de Bogotá, se notó que existe un interés generalizado entre los directivos de las instituciones para el desarrollo de estas estrategias, pero surgen problemas al parecer por ser propias e individuales, como está descrito en la literatura y lo encontrado en nuestro trabajo de campo.¹¹

El segundo inconveniente fue la dificultad para el acceso a internet continuo y de banda ancha. Se utilizaron diferentes medios de internet como el inalámbrico con un rango de velocidad entre 12 y 54 Mbps, móvil 4G GPSS (ATI HSPA), fijo de banda de 1 Mb no dedicado y con una velocidad de 100 Mbps y por último el fijo simétrico y continuo de 1 Mb de ancho de banda dedicado y una velocidad de 100 Mbps. Este último se tomó como el requerimiento técnico óptimo para realizar teleconsulta en tiempo real con videoconferencia, las otras opciones se deben utilizar como contingencia, pues un mal estado meteorológico (lluvias fuertes, tormenta eléctrica, alta nubosidad) hace que el acceso sea malo o imposible.

Al analizar los resultados del cuestionario de satisfacción con respecto a la consulta presencial y la teleconsulta, no se puede comparar por el tamaño del grupo II, sin embargo se evidencia una opinión muy favorable acerca de la consulta con el neurólogo en la modalidad de telemedicina pues anotan dificultades para la accesibilidad de los servicios de salud especializados. Los pacientes conocen la consulta presencial como única modalidad. Al interrogar sobre la telemedicina, la cuarta parte estuvo en favor de acceder a esta alternativa y la mitad de los casos del grupo I respondió que probaría otros métodos para

acceder a atención en salud. Lo anterior nos muestra, como a pesar de la disponibilidad de servicios con los que cuenta el grupo de consulta médica presencial, por estar ubicado en una ciudad capital, perciben como limitante el acceso a los servicios especializados en instituciones prestadoras de servicios de IV nivel de complejidad, donde están presentes la mayoría de las especialidades y subespecialidades médicas.

Es importante resaltar que la prueba se desarrolló de manera natural en población de estratos socioeconómicos I a IV, donde estaban presentes todos los niveles educativos, lo que rompe otros paradigmas colectivos.

En resumen esta prueba piloto nos permite plantear las condiciones necesarias para el adecuado desarrollo de la consulta, además de desarrollar la historia clínica electrónica de neurología, plantear los intervalos de tiempo ideales para la atención de pacientes y nos muestra como aquellos que se sometieron a la intervención la ven como alternativa viable y aceptable para continuar su atención médica de neurología a través de telemedicina.

Conclusiones

La telemedicina es una estrategia viable para mejorar el alcance de los servicios de neurología en especial en pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia, ya que muestra una alta aceptación. Con esta prueba piloto se definen los requerimientos humanos y técnicos para su replicación. Es necesario realizar más investigaciones que evalúen la modalidad de telemedicina en grupos con mayor número de pacientes y por un período largo, para identificar la satisfacción de los pacientes, neurólogos y costo eficiencia de la actividad.

Referencias

- Public Health principles and neurological disorders. In: Neurological Disorders: Public Health Challenges. Geneva: WHO; 2006. p. 7-26.
- Matiz Camacho H. El futuro de la medicina con equidad en Colombia : la Telemedicina. Rev. Col. Cardiol. 2007;14:1-8.
- Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006; 47(1): 193-201.
- Kindelán Baro M. La Telemedicina, su estructura, objetivo y ventajas. Santiago de Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas; 2005
- Bonnardot L, Rainis R. Store-and-forward telemedicine for doctors working in remote areas. J Telemed Telecare. 2009;15(1):1-6.
- Viloria C. Tecnologías de la información para la educación, investigación y aplicación en el área de la salud. Bondades y retos. Salud Uninorte 2009; 25(2):331-349.
- Organismo Andino de Salud. Aplicaciones de telecomunicaciones en salud en la subregión andina: Telemedicina [monografía en Internet]. Lima: 2011. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: <http://www.orasconhu.org/sites/default/files/Telemedicina.pdf>
- Colombia. Ministerio de comunicaciones. Programa compartel de telecomunicaciones sociales [monografía en Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2004. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: http://www.itu.int/ITU-D/fg7/case_library/case_study_2/Americas/Columbia.pdf
- Colombia. Ministerio de Protección Social . Resolución No. 1448 del 8 de mayo de 2006 Por la cual se definen las Condiciones de Habilitación para las instituciones que prestan servicios de salud bajo la modalidad de Telemedicina
- Stanberry B. Legal and ethical aspects of telemedicine. J Telemed Telecare. 2006;12(4):166-75.
- Rey-Moreno C, Reigadas JS, Villalba EE, Vinagre JJ, Fernandez AM. A systematic review of telemedicine projects in Colombia. J Telemed Telecare. 2010;16(3):114-19.
- La necesidad de realizar estudios de viabilidad y evaluaciones de impacto en los proyectos de telemedicina. En: Pan American Health Organization. Bases metodológicas para evaluar la viabilidad y el impacto de proyectos de telemedicina; 2001. p. 4-6.
- Pradilla AG, Vesga AB, Leon-Sarmiento FE. [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. Rev Panam Salud Publica 2003; 14(2): 104-11.
- Keenan NL, Shaw KM. Coronary heart disease and stroke deaths - United States, 2006. MMWR Surveill Summ. 2011;60 Suppl:62-66.
- Freeman WD, Vatz KA. The future of neurology. Neurol Clin. 2010;28(2): 537-61.
- Chua R, Craig J, Esmonde T, Wootton R, Patterson V. Telemedicine for new neurological outpatients: putting a randomized controlled trial in the context of everyday practice. J Telemed Telecare. 2002;8(5):270-73.
- Craig J, Patterson V, Russell C, Wootton R. Interactive videoconsultation is a feasible method for neurological in-patient assessment. Eur J Neurol. 2000; 7(6):699-702.
- Demaerschalk BM. Telestrokeologists: treating stroke patients here, there, and everywhere with telemedicine. Semin Neurol. 2010;30(5):477-91.
- Misra UK, Kalita J, Mishra SK, Yadav RK. Telemedicine in neurology: underutilized potential. Neurol India. 2005;53(1):27-31.
- World Health Organization. Neurologist. Atlas country resources for neurological disorders. Geneva: WHO; 2004.
- Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. Epilepsia. 2001;42(1):136-49.
- Ganapathy K, Ravindra A. Telemedicine in neurosciences. Stud Health Technol Inform. 2008;131:149-69.
- Rasmusson KA, Hartshorn JC. A comparison of epilepsy patients in a traditional ambulatory clinic and a telemedicine clinic. Epilepsia. 2005; 46(5):767-70.
- Ahmed SN, Mann C, Sinclair DB, Heino A, Iskiw B, Quigley D, Ohinmaa A. Feasibility of epilepsy follow-up care through telemedicine: a pilot study on the patient's perspective. Epilepsia. 2008 Apr; 49 (4): 575-85.
- Ahmed SN, Mann C, Sinclair DB et al. Feasibility of epilepsy follow-up care through telemedicine: a pilot study on the patient's perspective. Epilepsia. 2008; 49(4):573-85.
- Elger CE, Burr W. Advances in telecommunications concerning epilepsy. Epilepsia. 2000;41 Suppl 5:S9-12.
- Bazil CW. Comprehensive care of the epilepsy patient--control, comorbidity, and cost. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:3-12.
- Levav I, Stephenson C, Theodore W. Epilepsy in Latin America and the Caribbean: a survey on needs and resources. Rev Panam Salud Publica. 1999; 6(5):342-45.

Artículo de investigación científica y tecnológica

FACTORES PRECIPITANTES DE CRISIS O ESTADO EPILEPTICO EN ADULTOS BAJO CONTROL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**HOSPITALES DE SAN JOSÉ E INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC. NOVIEMBRE 2011-MAYO 2012**

Leonardo Hernández MD*, Adriana Lucía Suárez Lemos MD**, Ana Carolina Pulido MD**

Resumen

Propósito: describir los factores precipitantes de crisis o estado epiléptico en adultos con epilepsia controlada y determinar las características de las variables sociodemográficas y clínicas. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo con 139 mayores de 15 años que ingresaron en forma consecutiva por crisis convulsivas o estado epiléptico a urgencias de dos hospitales de Bogotá DC. **Resultados:** la edad media fue 40 ± 20 años (RIQ 22-53), 77% tenían epilepsia focal y 23% primaria generalizada; 63% reportó al menos un factor precipitante de crisis, cuya frecuencia fue: suspensión del anticonvulsivante (36.3%), privación de sueño (33%), síntomas infecciosos (26.1%), estrés (17%), disminución de dosis de anticonvulsivante(s) (13.6%), ingestión de licor (8%), inicio de otros fármacos (5.6%), consumo de sustancias psicoactivas y exposición a luces intermitentes (1.1%). **Conclusiones:** un alto porcentaje de epilépticos considera que uno o más factores precipitantes desencadenan sus crisis, con algunas variaciones en el orden de frecuencia en nuestro contexto cultural y social con respecto a otros estudios realizados, lo cual debe tenerse en cuenta al dar información al paciente pues debe recordarse que la intervención del comportamiento puede contribuir a la terapia logrando reducción de la frecuencia ictal.

Palabras clave, términos DeCS: epilepsia, crisis epiléptica, factores precipitantes, convulsiones, estado epiléptico.

Abreviaturas: EP, epilepsia; FPC, factores precipitantes de crisis.

PRECIPITANTS OF CONVULSIVE CRISIS OR EPILEPSY STATUS IN ADULTS WITH CONTROLLED EPILEPSY: EMERGENCY ROOM HOSPITAL DE SAN JOSÉ AND HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC. NOVEMBER 2011-MAY 2012**Abstract**

Purpose: to describe the precipitants of an epileptic crisis or status epilepticus in adults with controlled epilepsy and to determine the socio-demographic and clinical variables. **Materials and methods:** a descriptive trial including 139 patients aged over 15 years presenting with a convulsive crisis or epilepsy status admitted to the emergency room of

Fecha recibido: julio 4 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 17 de 2012

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

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

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

**** Carlos Castro, Asesor Metodológico. Instructor Asociado, Coordinador de Investigaciones pregrado y Coordinador de Semilleros de Investigación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

two hospitals in Bogotá DC, was conducted. Results: mean age was 40 ± 20 years (IQR: 22-53), 77% had a focal process and 23% a primary generalized epilepsy; 63% reported at least one precipitant factor. Cessation of anticonvulsant medication (36.3%), sleep deprivation (33%), infection (26.1%), emotional stress (17%), taking a lower dose of anticonvulsant medication (13.6%), exposure to alcohol (8%), other medication (5.6%), illicit drugs or flickering lights (1.1%) were the most frequently reported precipitants. Conclusions: a high percentage of patients esteem that one or more factors trigger their crisis, with some variations in frequency in our cultural and social context compared with other studies. This must be reckoned with when giving information to patients for behavior interventions may contribute to therapy as to reducing seizure frequency.

Key words, MeSH Terms: epilepsy, epilepsy crisis, triggering factors, convulsions, status epilepticus.

Introducción

La EP la define la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como un trastorno del sistema nervioso central que se manifiesta por la recurrencia de crisis epilépticas, de tal forma que se considera el diagnóstico a partir de la presentación de dos o más crisis no provocadas o cuando ocurre una crisis única junto con una alteración permanente en el cerebro que aumenta la probabilidad de futuras crisis, requiriendo medicación continua para tratamiento a largo plazo¹, asociado con las consecuencias neurobiológicas cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición.^{2,3} Investigar sobre la EP en la sociedad contemporánea es de creciente interés dado el marcado aumento de casos diagnosticados, siendo uno de los cinco principales trastornos neurológicos identificados en la población colombiana, con una prevalencia de 1.3%⁴, cifra que revela la magnitud del problema y obliga a tomar medidas tendientes a utilizar en forma eficaz todas las estrategias terapéuticas disponibles.

Los signos y síntomas iniciales de las crisis epilépticas han sido reconocidos durante siglos y las actividades de protección como el seguimiento de la hidratación, la dieta cetogénica y el control emocional evitando el estrés y la fatiga excesiva entre otros, fueron defendidos como las medidas terapéuticas durante principios del siglo XX.^{5,6} Avances tecnológicos y farmacológicos de los últimos años han cambiado el tratamiento de la EP hacia la medicación anticonvulsivante y la cirugía; sin embargo, la frecuencia de pacientes no controlados permanece elevada, dando lugar a un renovado interés en otros métodos tera-

péuticos no farmacológicos ni quirúrgicos⁵ dirigidos hacia los síntomas iniciales y factores precipitantes de crisis epilépticas, la mayoría de ellos descritos en la literatura mundial, sin que en Colombia existan reportes que podrían ser útiles para ayudar a enfermos y familiares a identificarlos y a los profesionales de la salud a prever planes de tratamiento adaptados al individuo y a la familia.

A pesar de que las crisis epilépticas son percibidas por muchos clínicos como eventos aleatorios, en la actualidad se acepta que los patrones existen y las crisis podrían ser promovidas o inhibidas por estímulos internos o externos⁷, llamados factores precipitantes de crisis (FPC), que han sido definidos como “*una variedad de fenómenos ambientales o alteraciones funcionales específicas que preceden el inicio de un ataque epiléptico y son considerados factores que conducen a una crisis epiléptica*”.¹ Estos incluyen tanto inductores de crisis (origen ambiental o endógeno) como desencadenantes (origen químico o psicológico) y el mecanismo por el cual pueden reducir el umbral de crisis o modular su ocurrencia no está aclarado por completo.^{1,8} Además, teniendo en cuenta que la EP es un grupo heterogéneo de patologías con una fisiología diferente, los precipitantes de crisis pueden variar en forma amplia entre individuos y regiones.

La variedad de estudios llevados a cabo alrededor del mundo para investigar los FPC reflejan la importancia de considerar la aplicabilidad de los resultados en otros contextos culturales, dadas las múltiples diferencias de su distribución entre países y la posibilidad de usar esta información para tratar de reducir la frecuencia

ictal.^{5,8,9} El presente estudio tuvo como objetivo describir los FPC o estado epiléptico en adultos con EP controlada que asistieron a dos hospitales de Bogotá DC y determinar las características de las variables sociodemográficas y clínicas de la población estudiada.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio tipo serie de casos con una población de 139 pacientes mayores de 15 años que ingresaron de manera consecutiva por crisis convulsivas o estado epiléptico al servicio de urgencias de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de la ciudad de Bogotá DC, durante el período comprendido entre 15 de noviembre 2011 y el 15 de mayo 2012; todos los sujetos aceptaron participar en el estudio, tenían diagnóstico de EP cumpliendo los criterios establecidos por la ILAE y contaban con acompañante o testigo para complementar la información. El enfermo debía cumplir con el criterio de epilepsia controlada que fue definida como ausencia de crisis convulsivas durante los últimos dos meses con o sin medicación.

La información fue recolectada en un formato diseñado por los autores y se midieron variables sociodemográficas, el tiempo desde el diagnóstico de EP hasta el diligenciamiento de la encuesta, tipo de EP según la clasificación ILAE, variedad de EP focal en relación con su etiología, tratamiento anticonvulsivante en el momento de consulta, antecedentes, número de ingresos a urgencias durante el último año por crisis convulsivas, FPC asociados con episodio convulsivo por el cual ingresa a urgencias (presencia o no de síntomas infecciosos y localización por sistemas, privación de sueño, exposición a luces intermitentes, estrés, ingesta de licor, consumo de sustancias psicoactivas, suspensión o disminución de dosis de medicación o inicio de otros fármacos) y FPC ya conocido por paciente o los familiares.

Se garantizó la calidad de la información registrada confrontando la base de datos con los formatos de recolección; fueron tabulados en *EXCEL 2003* y analizados en *STATA 10*; se usaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, las cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados

El total de la población estudiada fue 139 personas, con una edad media de 40 ± 20 años, mínima 15 y máxima 92; después la edad se categorizó según Erickson encontrando la siguiente distribución: 16.5% adolescentes, 38.8% adulto joven, 31.6% medio y 12.9% adulto mayor. Las características sociodemográficas se describen en la **Tabla 1**.

En relación con el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de EP hasta el diligenciamiento de la encuesta, se encontró que 23 (16.6%) tenían menos de un año, 14 (10.1%) de 1 a 2 años, 24 (17.2%) entre 2.1 y 5 años, 14 (10.1%) entre 5.1 y 10 años, 49 (35.2%) mayor de 10 años y 15 (10,7%) con tiempo indeterminado. La descripción del tipo de EP según grupos etáreos y género se presenta en la **Tabla 2**. De acuerdo con el tipo de EP según la clasificación de ILAE, 107 (76.9%) tienen variedad focal y 32 (23.1%) primaria generalizada; la presentación de la focal en cuanto al género fue muy similar, sin embargo la EP primaria generalizada fue mayor en mujeres (78.1%). El grupo etáreo de mayor presentación de la focal fue el adulto medio, mientras que en la EP primaria generalizada fue el adulto joven. El 82% de los sujetos estudiados se encontraba en manejo anticonvulsivante, 65% con monoterapia y 34% con politerapia, de los cuales el 23% tomaba dos medicamentos, 10.5% tres y 1% cuatro; el más frecuente fue el ácido valproico con 41.2%, seguido por la fenitoína 23.7%, carbamazepina 21.1%, y levetiracetam 20.2%.

De los 139 pacientes 63.4% reportó al menos un factor precipitante de crisis, de los cuales el 22.8% refirió dos y el 10.2% tres o más. Los reportados más frecuentes están enumerados en la **Tabla 3**. Al evaluarlos según género se destaca un porcentaje mayor de hombres que suspenden medicación (31.6% vs 16.4%) así como más tendencia al consumo de licor (8.3% vs 2.5%); por el contrario, se reportaron más mujeres con síntomas urinarios (12.6% vs 1.67%), sin que el resto de factores mostraran diferencias significativas como tampoco las hubo de acuerdo con su ocupación.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

	n (139)	(%)
Edad, promedio(DE)	40.1	20.2
mediana	35	RIQ 22 – 53
Género		
masculino	60	(43.1)
Procedencia		
Bogotá DC	137	(98.5)
Escolaridad		
ninguna	3	(2.1)
primaria	36	(25.9)
secundaria	64	(46)
técnico	19	(13.6)
universitarios	8	(5.7)
postgrado	0	(0)
sin información	9	(6.4)
Ocupación		
estudiante	28	(20.1)
empleado	41	(21.5)
desempleado	33	(23.7)
independiente	2	(1.4)
ama de casa	26	(18.7)
pensionado	9	(6.4)

Tabla 2. Distribución por tipo de epilepsia (ILAE), la focal según etiología, grupos etáreos y género

Tipo de epilepsia	Género				TOTAL n (%)
	Masculino		Femenino		
	N	%	N	%	
Focal	53	(49.5)	54	(50.4)	107 (100%)
De origen estructural	29	(51.7)	27	(48.2)	56 (100%)
De origen indeterminado	20	(43.4)	26	(56.5)	46 (100%)
Sin información	4	(21.8)	1	(20)	5 (100%)
Primaria Generalizada	7	(21.8)	25	(78.1)	32 (100%)

Grupo etáreo

Adolescentes		Adulto joven		Adulto medio		Adulto tardío		TOTAL
N	%	N	%	N	%	N	%	n (%)
9	(8.4)	37	(34.5)	43	(40.1)	18	(16.8)	107 (100%)
4	(7.1)	15	(26.7)	24	(42.8)	13	(23.2)	56 (100%)
5	(10.8)	19	(41.3)	17	(35.9)	5	(10.8)	46 (100%)
0	(0)	3	(60)	2	(40)	0	(0)	5 (100%)
14	(43.7)	17	(53.1)	1	(3.1)	0	(0)	32 (100%)

Tabla 3. Factores precipitantes más frecuentes

Factores precipitantes*	Frecuencia (n = 88)	(%)
Suspender medicación	32	(36.3)
Privación de sueño**	29	(33)
Síntomas infecciosos	23	(26.1)
Urinaria	11	(12.5)
Respiratoria	5	(5.6)
Otra	5	(5.6)
Gastrointestinal	2	(2.2)
Estrés	15	(17)
Disminuye dosis de medicación	12	(13.6)
Consumo de licor	7	(8)
Inicio de otra medicación	4	(5.6)
Consumo de sustancias psicoactivas	1	(1.1)
Exposición a luces intermitentes	1	(1.1)

* Un paciente puede tener más de un factor precipitante.

** Definida como menos de seis horas de sueño continuo diario en las 48 horas previas a la crisis convulsiva por la cual ingresa al servicio de urgencias. Se tomaron datos por auto reporte o datos de familiares.

Los que han sido diagnosticados con EP dos a cinco años antes del diligenciamiento de la encuesta asocian más sus crisis con la privación del sueño, sin que los demás factores muestren diferencias. En general los de EP focal tuvieron mayor tendencia a reportar la suspensión del tratamiento anticonvulsivante como FPC comparados con la primaria generalizada (26.4

vs 12.5), seguido por el estrés (12.2 vs 6.2). Al revisar los FPC en la EP focal de origen estructural se encontró que los más comunes fueron la privación de sueño (25%) y la suspensión del tratamiento anticonvulsivante (19.6%) aunque esta última fue más reportada en la focal de origen indeterminado con 33%, seguida por el estrés con 19.5% (Figura 1).

El 23% de los sujetos (34 personas) suspendieron al menos un medicamento, de los cuales el 7.1% fue fenitoína, 5.7% ácido valproico, 4.3% carbamazepina, 1.4% levetiracetam, con 0.7% están lamotrigina, oxcarbazepina, clonazepam y fenobarbital, y el 2.8% otro medicamento. El 9% (12 pacientes) disminuyeron la dosis de al menos un fármaco, de los cuales 3.6% fue ácido valproico, 2.1% carbamazepina, 1.4% fenitoína y 1.4% levetiracetam; es de anotar que el 34% de los casos tenían manejo con politerapia.

Con respecto al conocimiento previo de FPC, se encontró que el 47.4% (66 pacientes) identifican al menos uno, siendo el más reportado la suspensión del tratamiento anticonvulsivante, (15.1%) seguido por el estrés (6%), la privación de sueño, disminuir dosis de medicamento anticonvulsivante y embarazo (5% cada uno).

Discusión

En Colombia el estudio EPINEURO⁴ mostró cual era la prevalencia de la EP, de manera que después del ajuste por edad se estimó que correspondía a 10,3 por 1.000 habitantes, mayor en mujeres que en hombres (13,8 frente a 10,1) sin un patrón definido de cambios con la edad, aunque se observó un incremento en el grupo de 20 a 29 años. En el presente estudio los pacientes que asistieron al servicio de urgencias

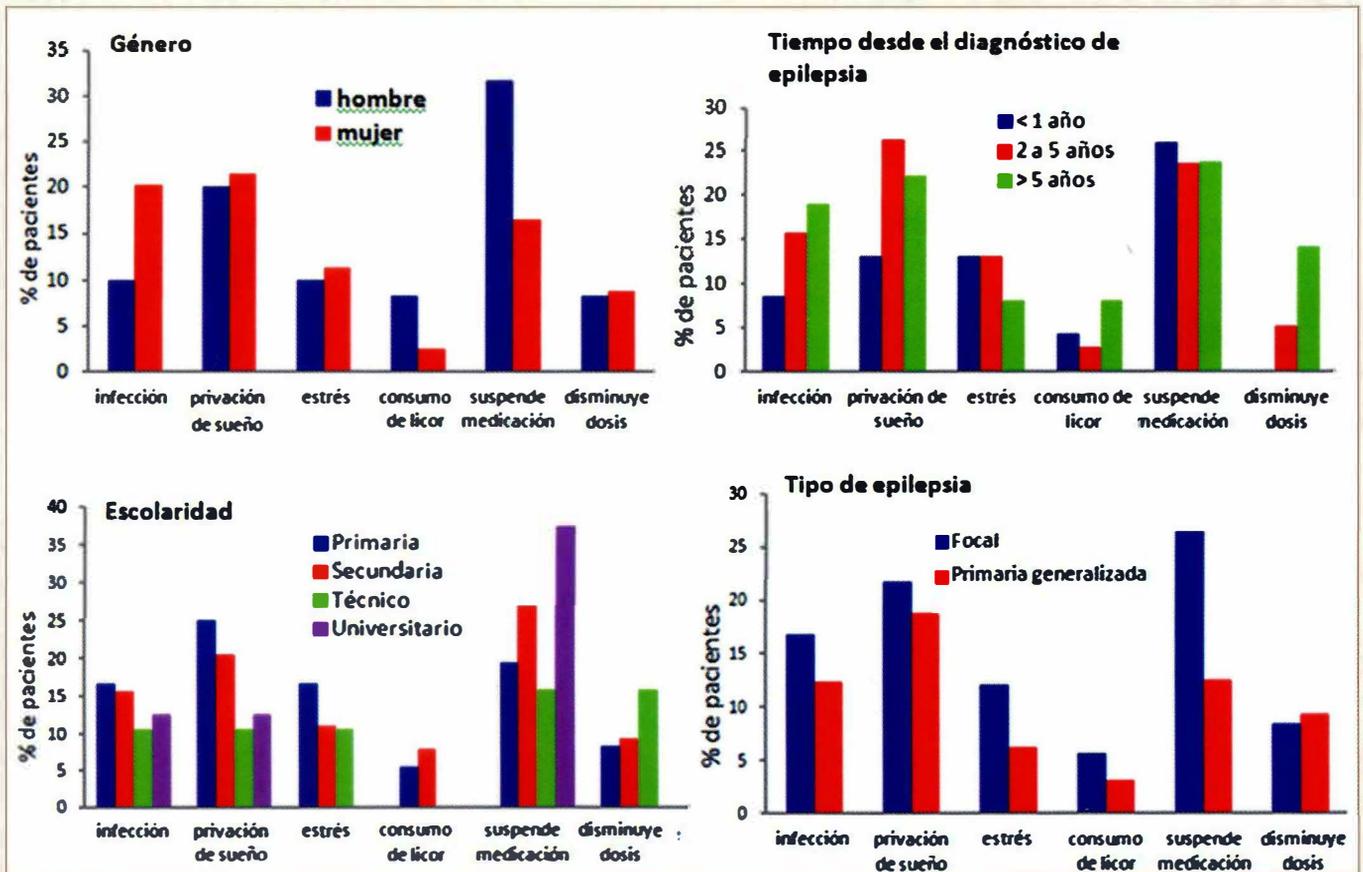


Figura 1. Porcentaje de sujetos que reportan al menos un factor precipitante distribuido por género, escolaridad, tiempo desde el diagnóstico de epilepsia hasta el diligenciamiento de la encuesta y tipo de epilepsia.

de dos instituciones hospitalarias de Bogotá DC en un período de seis meses por presentar crisis convulsivas o estado epiléptico, tenían diagnóstico de EP focal el 76.9% y primaria generalizada el 23.1%; el 40.1% de las EP focales se presentaron en los adultos medios, mientras que el 53.1% de las primarias generalizadas en adultos jóvenes.

Hay varias causas para que una crisis convulsiva ocurra, entre las que están la predisposición genética, una lesión subyacente del sistema nervioso central, uno o más precipitantes o la combinación de los anteriores.⁸ En la literatura se han descrito más de cuarenta FPC siendo difícil (tal vez imposible) para el enfermo determinar cuál puede haber facilitado la crisis^{5,8}, no obstante por lo general hay al menos uno predominante notado por el paciente o sus familiares por lo que, en teoría, se trata de evitar esta situación de riesgo para disminuir la frecuencia ictal. En el presente estudio al describir los FPC los resultados mostraron que 63.4% de los sujetos (88 pacientes) reportaron al menos uno asociado con la crisis convulsiva que lo llevó a urgencias, lo cual es consistente con publicaciones anteriores^{1,10-12}, aunque varias de ellas han descrito un número mayor^{5,7,8,13-15} que puede explicarse por las diferencias en la población estudiada (edad, género, procedencia rural o urbana, tipo de EP), al método utilizado para la recolección de datos (entrevistas, o cuestionarios) o al conocimiento previo de factores precipitantes.⁵ De cualquier forma el resultado aquí descrito es alto y debe tenerse en cuenta, ya que contrasta con la definición de EP como “una condición de crisis recurrentes y no provocadas”, asunto mencionado en varias publicaciones.^{7,16}

Es importante recordar la importancia de la asociación entre escolaridad y el adecuado control y manejo de la EP, ya que reportes previos indican que aquellos con mayor estudio identifican más fácil los factores precipitantes (15) y por tanto se supondría que la discontinuación de medicamentos fuera menor y se evitarían conductas de riesgo. El estudio de la escolaridad mostró que la mayoría era bachiller (46%), luego técnicos (13,6%) y universitarios (5,7%). Opuesto a lo antes señalado, en nuestro estudio se evidenció una mayor frecuencia de pacientes con título universitario que reportaron haber suspendido la medicación

anticonvulsivante (37.5%), que podría explicarse por los efectos adversos asociados y la mayor exigencia laboral e intelectual requerida. Si bien es un número alto, no puede generalizarse ya que fueron pocos casos, pero revela la dificultad para lograr una adecuada adherencia a la medicación inclusive en personas con alto nivel educativo haciéndolos propensos a un pobre control de su patología. Es muy importante recordar que la percepción de un precipitante no siempre prueba que hay una relación causal o temporal más que accidental; esto solo demuestra que el paciente lo percibe como una relación.³

Los FPC descritos en el presente estudio fueron muy similares a los reportados con algunas excepciones y variaciones en el orden de frecuencia,^{1,15} encontrando en nuestra población como FPC más común la suspensión de la medicación anticonvulsivante (36.3%), seguida por la privación de sueño, los síntomas infecciosos, el estrés y la disminución de la dosis del tratamiento formulado. Varios de estos han sido descritos en la literatura mundial,^{1,5,7,8,10,11,13,17-19}, aunque llaman la atención algunos poco nombrados en estudios previos y que en nuestro medio son usuales como suspender o disminuir la dosis del tratamiento, a lo mejor debido al desconocimiento del alto riesgo de recurrencia de crisis una vez se ha establecido el diagnóstico de EP, sumado a escasos recursos económicos y dificultades para la consecución de los medicamentos.

Aunque el hallazgo de estrés como factor precipitante no se reportó en un número elevado de pacientes en nuestra población, en la experiencia clínica y en la literatura se ha encontrado una fuerte asociación entre vida o eventos estresantes y convulsiones^{12,13,15,16}, aunque algunos estudios sugieren que puede resultar de una combinación de cambios fisiológicos y factores condicionantes clásicos¹⁵, como la ansiedad que puede alterar los niveles de corticoesteroides circulantes, el flujo sanguíneo cerebral y la relación acidosis/alcalosis sanguínea.²⁰ Es importante recordar que los cambios en los niveles de corticoesteroides en el hipocampo durante episodios agudos de estrés alteran las corrientes de calcio y con esto se disminuye el umbral convulsivo^{15,21}, sugiriendo así un posible mecanismo por el cual el estrés puede facilitar la ocu-

Artículo de investigación científica y tecnológica

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: EXPERIENCIA CON 2.000 APLICACIONES

Leonardo Fabio Hernández R.MD*, Eduardo Palacios S.MD**

Resumen

Los múltiples usos terapéuticos de la toxina botulínica tipo A son una herramienta importante para el abordaje de algunos trastornos del movimiento. Damos a conocer la experiencia, resultados y conclusiones obtenidas en el servicio de neurología del Hospital de San José de Bogotá DC, al completar más de 2.000 aplicaciones en distonías, espasticidad y cefalea. En espasmo hemifacial la mejoría varió entre 60 y 80%, en blefaroespasma 70 y 90%, en distonía cervical con patrones básicos 70-80% y en complejas (dos o más patrones de movimiento) de 50 a 60%. En espasticidad la mejoría se evidenció por aumento en los rangos de movimientos medidos con goniómetro antes y después de la aplicación, siendo variable de acuerdo con el tiempo de evolución, severidad y patrón de la espasticidad, haciendo seguimiento con la escala de sistema de clasificación de la función motora global (GMFCS). En cefalea crónica diaria hubo remisión total del dolor en 60%, disminución marcada en 30% y sin mejoría el 10%. Conclusión: La administración de toxina botulínica es segura y debe ser un proceso dinámico ajustado a cada paciente, el efecto terapéutico se evidencia a partir del segundo día de la aplicación con una expresión máxima a los 14 días, la duración del efecto oscila entre 2 y 6 meses con una media de 2.8. Los efectos adversos desaparecen en los siguientes treinta días de la aplicación.

Palabras clave: toxina botulínica, espasmo hemifacial, blefaroespasma, distonía, espasticidad, cefalea crónica.

Abreviaturas: TxB, toxina botulínica.

BOTULINUM TOXIN TYPE A: AN EXPERIENCE WITH 2.000 INJECTIONS**Abstract**

Botulinum toxin type A is used extensively for the management of motility disorders constituting an important therapeutic tool. This report shows the experience, results and conclusions obtained at the neurology service of Hospital de San José de Bogotá DC, through 2.000 botulinum toxin injections to treat dystonia, spasticity and migraine. Hemifacial spasm improved between 60 and 80%, blepharospasm between 70 and 90%, cervical dystonia between 70 and 80%, and complex dystonia (deterioration of two or more movement patterns) from 50 to 60%. Improvement in spasticity was evidenced by increased range of motion measured with a goniometer before and after the injection. Spasticity improvement varied according to the rate of progression, severity and spasticity pattern. Follow-up was conducted using the gross motor function classification system (GMFCS). Total remission of pain was achieved in 60 % of patients with chronic daily headaches, was significantly reduced in 30 % and did not improve in 10 %. Conclusions: botulinum

Fecha recibido: julio 12 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 14 de 2012

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

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

toxin injection appears to be safe and must be a dynamic process adjusted to each patient needs. Therapeutic effects are evidenced on the second day after injection and maximum expression is seen on day 14. Duration of effect ranges from 2 to 6 months with a media of 2.8. Adverse effects fade about 30 days after injection.

Key words: botulinum toxin, hemifacial spasm, blepharospasm, dystonia, spasticity, chronic migraine

Introducción

Hacia 1820 Justinus Kerner (1786-1862), **médico y poeta** alemán, realizó tal vez la primera descripción en el reino de Württemberg¹ de una condición producida por el envenenamiento por las salsas de carne y embutidos, cuya alta mortalidad llamó su atención y la amplia casuística dada la gran afición de los alemanes por estas salsas (del latín *botulus*, salsa) y salchichas; se caracterizaba por visión doble, midriasis, disminución de las secreciones salivares y lagrimales, problemas de elocución, caída de los párpados y debilidad muscular que evolucionaba rápido a una parálisis que afectaba la totalidad del cuerpo; entre 1793 y 1827 se registraron en Württemberg 234 casos y 400 hasta 1853 con 150 fallecidos.²

En 1897, el Belga Emile Pierre van Ermengem y colaboradores, tras una intoxicación masiva durante una reunión musical en una elegía fúnebre en la villa de Ellezelles, Hainault, Bélgica, lograron aislar de los restos del jamón y del bazo de uno de los cadáveres esporas de un bacilo anaerobio al cual denominaron *Bacillus botulinus*.³

Después se descubrieron siete serotipos de toxinas distintas desde el punto de vista antígeno (A, B, C₁ y C₂, D, E, F y G) producidas por las diferentes cepas de *Clostridium botulinum*.⁴ Con la excepción de la C₂, todas son neurotóxicas. El botulismo humano está asociado en especial con los serotipos A, B y E y rara vez con los C y F. Estas toxinas actúan en la unión neuromuscular bloqueando la exocitosis de la acetilcolina, actuando sobre las proteínas presinápticas SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein 25 kDa), la syntaxina y una proteína de la pared de la vesícula: la sinaptobrevina o VAMP (Vesicular Associated Membrane Protein). A esas proteínas se les conoce bajo el nombre de SNARE (SNAP-Receptor).⁵

En 1946 Edward Schantz aisló y purificó la TxB de tipo A. Su trabajo atrajo la atención de Alan Scott quien buscaba un método no quirúrgico para tratar el estrabismo, debilitando así los músculos oculomotores responsables después de la aplicación de la toxina en pacientes voluntarios, previo ensayos en monos *Rhesus*.⁶

Desde entonces su uso se ha ampliado a múltiples patologías, dentro de las cuales se incluyen con mayor relevancia los trastornos del movimiento que se caracterizan por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos de torsión repetitivos que llevan a posturas anómalas y que pueden generar dolor⁷, dentro de los que se destacan las distonías cervicales en todas sus presentaciones, el espasmo hemifacial, el blefaroespasma, el síndrome de Meige y más reciente en espasticidad, hiperhidrosis, cefalea y dolor entre otras aplicaciones terapéuticas, por no mencionar los múltiples beneficios cosméticos que esta puede ofrecer (Figura 1).

El propósito de este artículo es dar a conocer la experiencia, resultados y conclusiones obtenidas en el servicio de neurología del Hospital de San José de Bogotá DC, tras algo más de dos mil aplicaciones en las entidades más frecuentes de nuestra población. Se

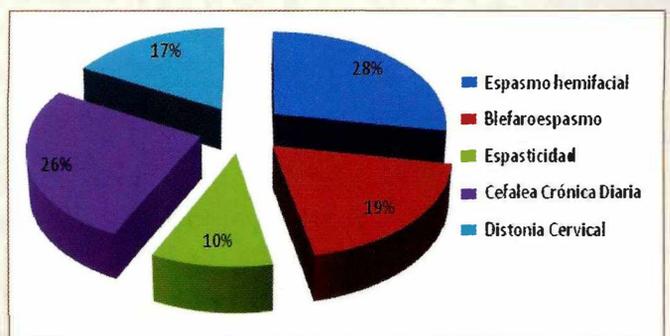


Figura 1. Distribución porcentual de las patologías tratadas con toxina botulínica.

han utilizado tres diferentes marcas de TxB sin evidenciar diferencias relevantes entre ellas. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el número de músculos comprometidos y las expectativas del paciente.

Espasmo hemifacial

Consiste en la contracción tónica o clónica involuntaria y unilateral por lo regular de los músculos de la expresión facial inervados por el VII par ipsilateral, que no tiene una frecuencia establecida y cuya intensidad puede variar de acuerdo con el estado anímico del paciente, siendo más activo e intenso en situaciones de estrés que en reposo, aunque se puede presentar durante el sueño y despertarlo. Su correlación con una condición de base casi siempre se asocia con reinnervación anómala del nervio tras una parálisis facial periférica idiopática, recurrente o traumática, malformaciones o compresiones vasculares a menudo de la arteria basilar o de sus ramas, o bien lesiones ocupando espacio en el ángulo pontocerebeloso. Sin embargo, la gran mayoría son de etiología desconocida pero aun no descartamos la posibilidad de microinfartos del nervio como ocurre en diabéticos e hipertensos, según la observación realizada por nosotros en los últimos años.

Hemos evidenciado que la hemicara izquierda es la que se compromete con mayor frecuencia, su prevalencia es un poco mayor en mujeres y suele ocurrir en la edad adulta media. Los músculos más comprometidos en orden de frecuencia son: *orbicularis oculi*, *corrugator*, *zigomaticus major*, *orbicularis oris*, *risorius*, *mentalis* y *platysma*, siendo menos frecuentes el *nasalis*, *zigomaticus minor*, *frontalis*, *depressor anguli oris*, *depressor labii inferioris* y *levator anguli oris*, similar a lo descrito en la literatura⁸ (Figura 2). Los músculos afectados se pueden identificar por palpación o con aguja de electromiografía.

La dosis promedio eficaz es de 1 a 5 unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox*, *Lantox*) o de 3 a 15 en la de 500 unidades por punto de aplicación. Es relevante la aplicación de puntos de compensación en la hemicara sana para disminuir el impacto estético, pues al generar paresia de los músculos hay asimetría

facial que puede repercutir sobre la calidad de vida. Hemos encontrado que las dosis en estos puntos deben ser iguales para el compromiso de los *orbicularis oculi* y *mentalis*, y la mitad o menos para el resto según respuesta clínica; las agujas de preferencia deben ser calibre 27 a 30 G con una longitud de 0.5".⁹

Dentro de las principales complicaciones se encuentran en orden de aparición el lagrimeo por ojo seco, asimetría facial por caída del labio superior, equímosis en el sitio de aplicación y ptosis palpebral por difusión local de la toxina; más raros son ectropión del párpado inferior y lagofthalmos^{10,11}, que no ocurrieron en nuestra experiencia.

Estos efectos adversos suelen resolverse en los treinta días después de la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar al segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce¹¹, con un promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque hemos visto variaciones. La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria de la hemicara comprometida, medida por escala análoga

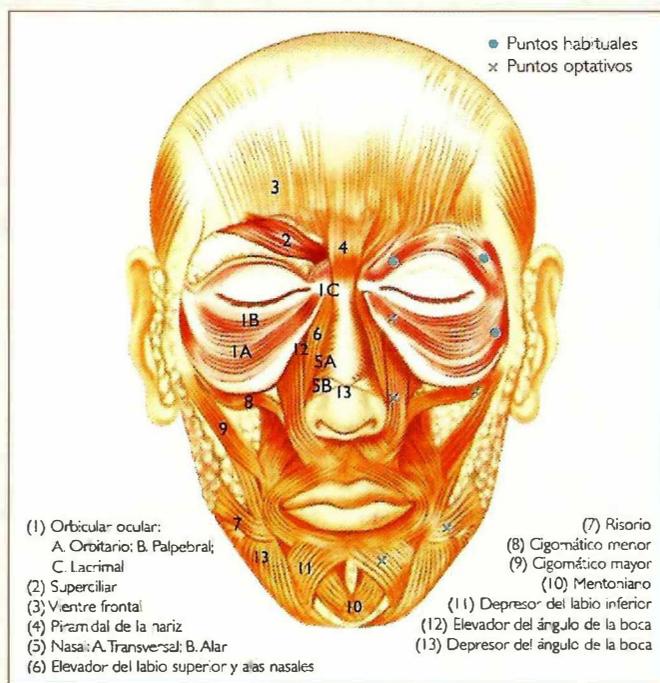


Figura 2. Músculos con mayor compromiso en espasmo hemifacial (autorizado por Laboratorios BIOPAS, Colombia, Dr. Alfredo Meza).

visual modificada, encontrando que esta oscila entre 60 y 80% en todos los casos.

Blefaroespasmó

Se caracteriza por contracciones involuntarias de los músculos perioculares de intensidad variable producida al parecer por una alteración en el ciclo de recuperación del componente R2 del reflejo de parpadeo, al estar aumentado probablemente por falta de inhibición interneuronal del tallo cerebral^{12,13}, que va desde el parpadeo frecuente hasta el cierre forzoso de los párpados causando ceguera funcional.¹⁴ Cuando se acompañan de movimientos involuntarios oromandibulares conforma el denominado síndrome de Meige. Esta afectación suele ser primaria y raras veces es secundaria a lesiones cerebrales o inducida por drogas.¹⁵

El músculo más afectado es el orbicular de los párpados que consta de sus partes orbital, preseptal y pretarsal. La contracción de las dos primeras produce el cierre forzado de los párpados con descenso de las cejas y ascenso de los pómulos.¹⁶

La actividad anormal del orbicular junto con la región pretarsal produce un aumento anormal del parpadeo acompañado de un cierre prolongado de los párpados que no frunce el ceño. Otros músculos que pueden afectarse son el corrugador, procerus y frontalis (**Figura 3**).

La dosis promedio eficaz es de una a diez unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox, Lantox*) o de tres a treinta en la de 500 unidades por punto de aplicación. Las agujas de preferencia son de calibre 27 a 30 G con una longitud de 0.5".⁹

Dentro de las principales complicaciones se incluyen ptosis palpebral, diplopía, sequedad en los ojos, epífora, queratitis, edema palpebral, entropión/ectropión, lagofthalmos y debilidad facial.¹⁷ Cabe anotar que no se han presentado en nuestra experiencia. Estos efectos adversos suelen resolverse en los treinta días siguientes a la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar el segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce días¹¹, con promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque puede variar. La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria, medida por escala análoga visual modificada, encontrando que esta se encuentra entre el 70 y 90% en todos los casos.

Distonía cervical

Conocida como tortícolis espasmódica fue descrita por primera vez por Foltz en 1959, es un síndrome neurológico caracterizado por la presencia de movimientos involuntarios del cuello, giratorios, sostenidos, repetitivos, con contracción de músculos oponentes, de velocidad variable, que causa posturas en torsión.^{18,19} El dolor puede acompañar al 70-80% de los pacientes afectados.²⁰

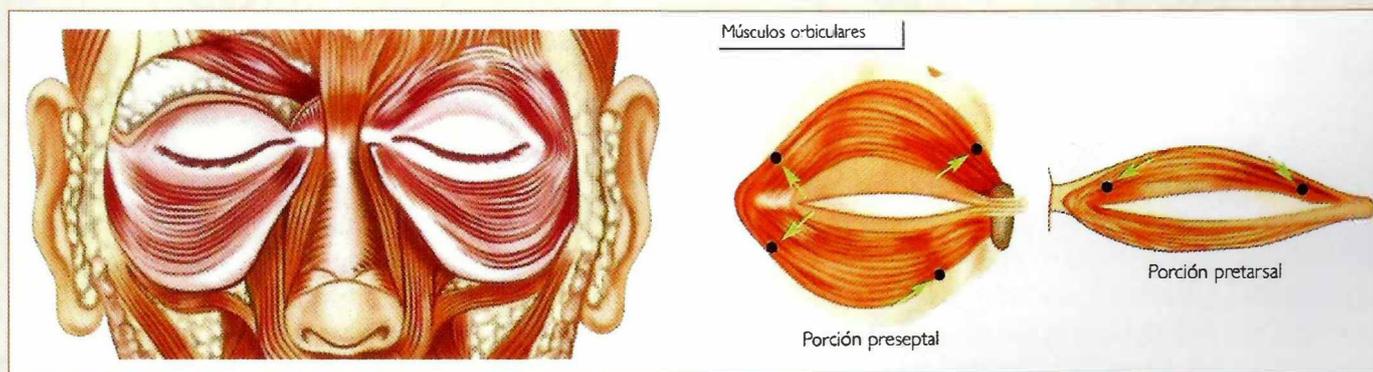


Figura 3. Compromiso del músculo orbicular de los párpados con sus partes orbital, preseptal y pretarsal (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

Cuando la distonía compromete varias partes contiguas del cuerpo se considera segmentaria, si se trata de varias no contiguas como el cuello y los pies, se llama multifocal y cuando involucra la mayoría del cuerpo se conoce como generalizada.¹⁸

Son los 54 músculos que intervienen en la acción y la postura de la cabeza y cuello, generando cuatro patrones básicos de distonía cervical según la postura que adopte la cabeza (**Figura 4**). La tortícolis es la rotación de la cabeza hacia la derecha o la izquierda en el plano transversal; la retrocolis esta se va hacia atrás con hiper extensión del cuello; la laterocolis cuando la cabeza se inclina hacia el hombro derecho o izquierdo y en la anterocolis se va hacia adelante con flexión del cuello. Con frecuencia hemos observado confluencia de dos o más patrones básicos de distonía cervical, tal vez por las diferentes técnicas utilizadas por diversos profesionales y que pueden cambiar un patrón simple a uno complejo o da lugar a uno nuevo como lo es el temblor cefálico distónico en “sí” o en “no”.

Esta se puede desarrollar a cualquier edad con una edad pico de aparición a los 40 años con una predominancia un poco mayor en las mujeres.²¹ Su principal causa se desconoce, existen algunos reportes de trastornos hereditarios y se cree que como causas secundarias estarían presentes la exposición a neurolépticos y en algunos casos postraumática.²²

Dentro de los músculos implicados se encuentran según el patrón distónico, el *splenius capitis*, *splenius cervicis*, *inferior oblique longus capitis*, *levator scapulae*, *sternocleidomastoid*, *semispinalis capitis*, *longissimus*, *scalene complex* y *levator scapulae*⁹ (**Figura 5**).

La dosis promedio eficaz es de 15 a 100 unidades en la presentación de 100 unidades (*Botox*, *Lantox*) o de 45 a 300 en la presentación de 500 unidades por punto de aplicación. Las agujas de preferencia deben ser calibre 27G de 37mm.⁹

Dentro de las principales complicaciones se encuentra la disfagia por dispersión local de la toxina²³, por lo regular desde los músculos esternocleidomastoideos y escalenos en forma dosis dependiente²⁴, reacciones de hipersensibilidad, infección o sangrado en el sitio de inyección, equimosis, xerostomía, dolor de cuello y de cabeza.²⁵ Estos efectos adversos suelen resolverse en los siguientes treinta días de la aplicación y el efecto terapéutico general se comienza a observar al segundo día y alcanza su máximo hacia los catorce días¹¹, con un promedio de duración del efecto de 2.8 meses¹⁰, aunque puede variar.

La mejoría la definimos como el cese o disminución de la actividad muscular involuntaria, medida por escala análoga visual modificada, siendo mayor en las distonías con patrones básicos (70-80%) y menor en las complejas (dos o más patrones de movimiento anormal) entre 50 y 60%.

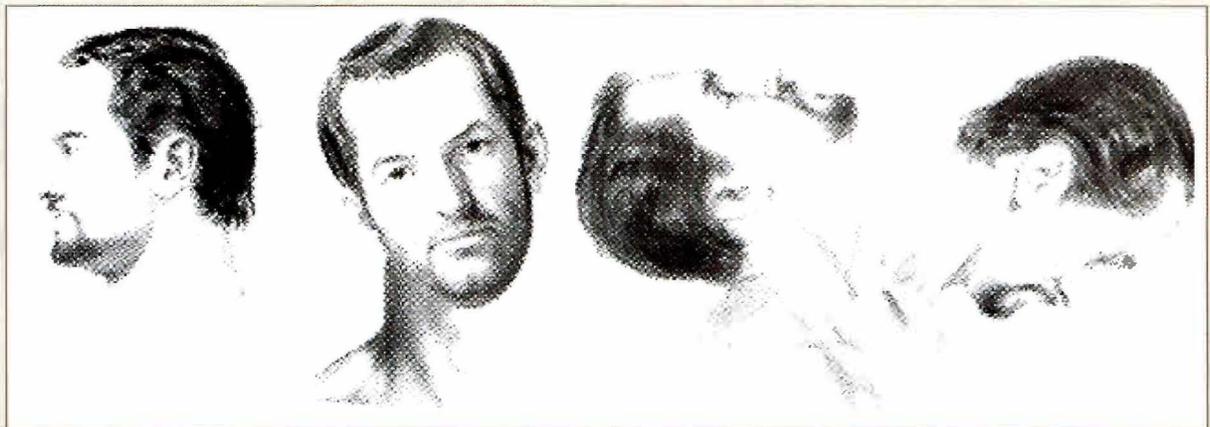


Figura 4. Patrones básicos de distonía cervical según la postura de la cabeza (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

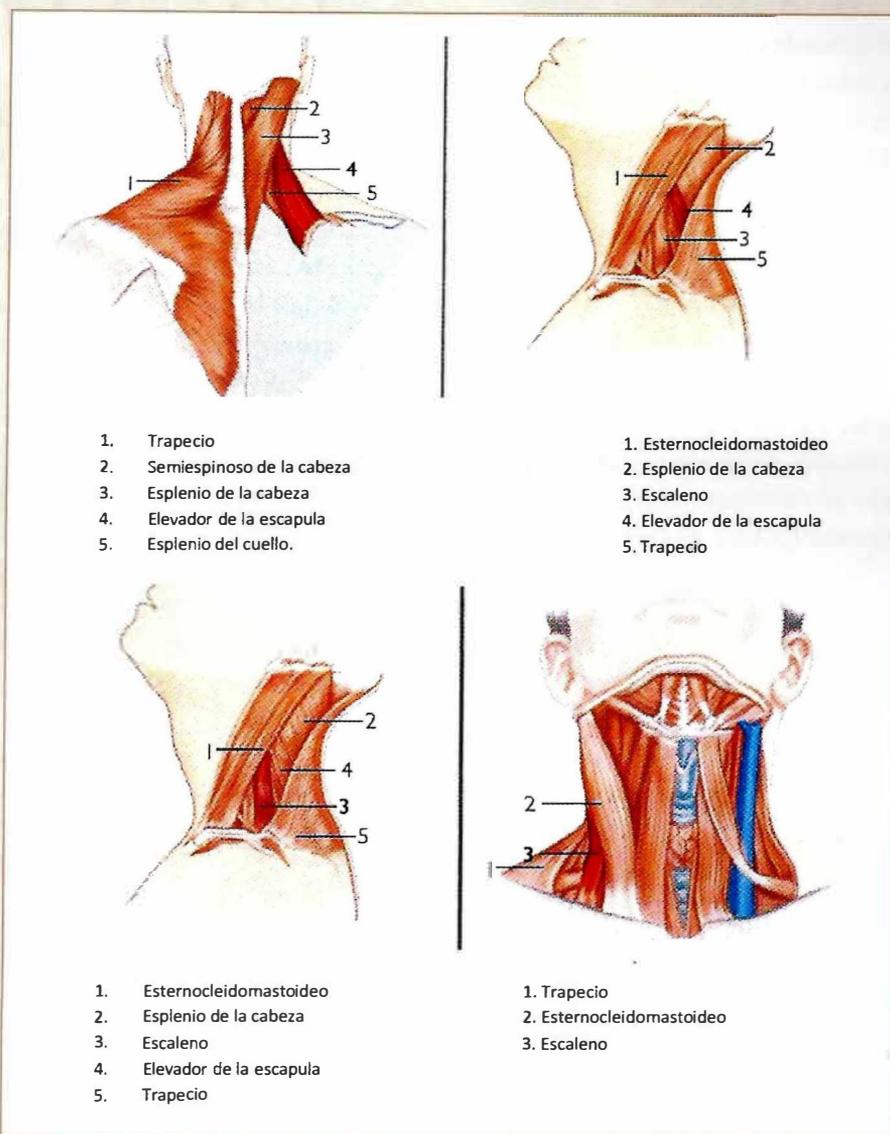


Figura 5. Músculos comprometidos según el patrón distónico (autorizado por Laboratorios BIOPAS Colombia, Dr. Alfredo Meza).

Espasticidad

Múltiples patologías pueden comprometer la motoneurona superior afectando las vías eferentes en el cerebro y médula espinal, lo cual aumenta en forma exagerada el tono muscular²⁶, seguido de dolor, contractura, atrofia y fibrosis muscular, la cual puede disminuirse con la aplicación de TxB.²⁷⁻²⁹ Dentro de las principales causas se encuentran la enfermedad cerebrovascular, trauma cráneoencefálico, parálisis cerebral³⁰ y esclerosis múltiple.³¹

Existen varios patrones de espasticidad, el más común se presenta luego de una isquemia cerebral y se caracteriza por espasticidad en la miembro superior. Consiste en la flexión de los dedos, la muñeca y el codo, aducción con rotación interna en el hombro y algunas veces hay aducción marcada del pulgar en la palma de la mano.³² Según el patrón hay compromiso de diversos músculos, en la extremidad superior casi siempre se afectan los flexores y pronadores, mientras que en la inferior los extensores, rotadores internos y aductores de cadera.³³⁻³⁵

Las dosis varían de acuerdo con el músculo afectado y oscilan entre 15 y 200 unidades por músculo afectado, no superando la dosis máxima por aplicación que es de 400 a 500 unidades en la presentación de 100 unidades y 2.000 y 3.000 unidades en la de 500 unidades.³⁶ En los niños las dosis no deben exceder en los músculos menores de las extremidades entre 1 y 3 U/k y en los mayores de 3 a 6 U/k.³⁷⁻³⁹

Su mejoría se evidenció por el aumento en los rangos de movimientos medidos por goniómetro antes y después de aplicarla, siendo variable de acuerdo con el tiempo de evolución, severidad y patrón de la espasticidad, haciendo seguimiento con la escala de clasificación de la función motora global (GMFCS).

Cefalea

El dolor de cabeza es tal vez uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro servicio, aunque en la gran mayoría es de carácter benigno. La discapacidad que puede generar y la incertidumbre por parte de los pacientes al pensar que puedan tener algún tipo de tumor cerebral, hacen que esta afección se asocie con importantes grados de ansiedad que pueden llegar a volverlo crónico. Por otra parte, el desconocimiento de los diversos tipos de tratamiento adecuado por parte de muchos médicos de atención primaria logran en efecto tornar crónica la cefalea primaria, transformarla y asociarla con otros dolores como es el producido por abuso de analgésicos.

Los tipos de cefalea más frecuentes son el tensional y el migrañoso, en los cuales nuestra intervención oportuna es poca pues a la consulta de neurología acuden años después de iniciado el cuadro y luego de múltiples tratamientos ineficaces e inadecuados. Es ahí cuando el dolor se vuelve crónico y ya no responde al manejo convencional. Una vez descartadas las causas secundarias acudimos al uso de la TxB para su manejo, obteniendo resultados en su mayoría exitosos.

Además de su efecto sobre la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular⁴⁰, también a través de modelos experimentales se demostró que es capaz de inhibir la exocitosis de otros neuropéptidos

nociceptivos y neurotransmisores como la norepinefrina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y glutamato⁴¹⁻⁴³, responsables de la neurotransmisión y sensibilización periférica y central de la vía del dolor.⁴⁴

El esquema de aplicación utilizado por nosotros es el propuesto por Odderson en su guía sobre TxB⁹ que recomienda la infiltración en los **músculos procerus, corrugator, frontalis, temporalis, occipitalis, splenius capitis, masseter, levator scapulae, trapezius**, sternocleidomastoid y *cervical paraspinal* según el tipo de cefalea, patrón del dolor y músculos comprometidos. Las dosis varían entre 2.5 y 20 unidades por músculo afectado en la presentación de 100 unidades con una dosis máxima recomendada entre 100 y 200 unidades y de 7.5 a 60 unidades en la presentación de 500 unidades, con dosis recomendada entre 300 y 500 unidades.^{45,46}

En nuestra experiencia los rangos de mejoría del dolor se presentan en el 90% de los pacientes tratados con una resolución total del dolor en 60% de ellos y una significativa en 30% medida a través de la escala análoga visual con rangos entre 2-4/10 y ninguna mejoría en el 10% de los pacientes (**Figura 6**).

Las principales complicaciones fueron dolor en el sitio de la inyección, sangrado, equímosis, asimetría en la apertura palpebral y más raro ptosis palpebral o diplopía por difusión local de la toxina, situaciones que se resolvieron en las cuatro semanas siguientes y que es similar a lo descrito en la literatura.⁴⁷

Conclusiones

La toxina botulínica tipo A es segura como tratamiento de las distonías⁴⁸ y de la espasticidad si se realiza de forma adecuada y por personal médico calificado. La tasa de mejoría de los pacientes depende de una adecuada evaluación y seguimiento de los mismos. Su administración es un proceso dinámico en cuanto a dosis y puntos de aplicación y debe ajustarse en cada caso, sin establecer un patrón único aunque sea la misma patología, pues no hay dos pacientes iguales.

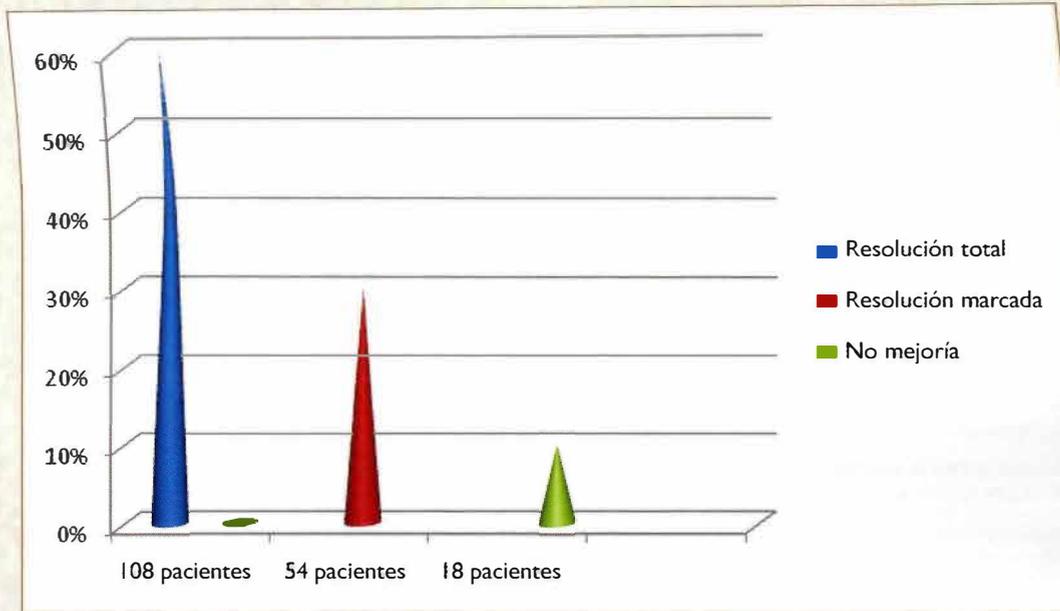


Figura 6. Mejoría de la cefalea después de aplicar toxina botulínica tipo A, en porcentaje.

El efecto terapéutico de la toxina se evidencia a partir del segundo día de la aplicación con una expresión máxima a los catorce y la duración del efecto oscila entre dos y seis meses con una media de 2.8 meses.

Los resultados de las distonías focales como el espasmo hemifacial y el blefaroespasma fueron evaluados con las apreciaciones subjetivas del paciente y la respuesta clínica, sin incluir escalas objetivas de seguimiento. Sin embargo, es clara su utilidad y contamos con la confianza y continuidad de nuestros pacientes para su tratamiento. El empleo de TxB tipo A en espasticidad debe instaurarse en forma precoz individualizando cada paciente⁴⁹ según su patrón de distonía, con el propósito de mejorar la calidad de vida, pero planteando con claridad desde el inicio los objetivos sin propiciar falsas expectativas.

En patologías tan subjetivas como el dolor, los resultados nos sugieren la efectividad de la toxina en el manejo de la cefalea crónica diaria de tipo tensión con o sin compromiso de músculos pericraneales y en migrañas refractarias a tratamientos convencionales. Sin embargo, dado que solo exponemos nuestra experiencia sin realizar un ensayo clínico con placebo⁵⁰, no

se puede afirmar de manera contundente su eficacia ni dejar de lado la posibilidad de que los pacientes presenten el llamado efecto Hawthorne, obteniendo de esta manera una mejoría por la estrecha observación médica.^{51,52}

Evaluando esta experiencia sumada al número significativo y creciente de pacientes que presentan estas patologías, se nos abre la posibilidad de implementar nuevos estudios y ensayos clínicos que nos permitirán afirmar con mayor grado de certeza la utilidad de la TxB en la práctica neurológica.

Referencias

- Schaffner W. Clostridium botulinum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 1847-50.
- Botulismo. En: Eulenburg A. *Diccionario enciclopédico de medicina y cirugía prácticas*. Madrid: Agustín Jubera editor; 1886. p. 113-9.
- Bulloch W. History. En: Medical Research Council. *A System of Bacteriology in Relation to Medicine*. London: His Majesty's Stationery Office; 1929. p. 373-4.
- Hatheway CL. Clostridium botulinum. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1583-7.
- Hallett M, Glocker F, Deuschl G. Mechanism of action of botulinum toxin. *Ann Neurol*. 1994; 36:449-50.

6. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*. 1992; 56: 80-99.
7. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv neurol*. 2004; 94: 101-7.
8. MDVU. MD Virtual university. Adult dosing guidelines. In: Management of dystonia with Botulinum Toxin Type A (Botox). Edition 2.0. Revised, August 2005.
9. Odderson IR. Botulinum toxin injection guide. New York: Demos Medical Publishing; 2008.
10. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve*. 1992; 15(9):1045-9.
11. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. (1987). Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987; 2 : 237-54.
12. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. 1985; 108(Pt 3): 593-608.
13. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998; 121 (Pt 7): 1195-212.
14. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39: 1204-9.
15. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 864-72.
16. Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, et al. Effect of injection sites of Botulinum toxin for blepharospasm treatment: statistical analysis. *Neuro-ophthalmol* 1999; 22:17-23.
17. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebocontrolled study. *Neurology*. 1987; 37: 616-23.
18. Toro J, Yepes M, Palacios E. Neurología. 2da ed. Bogotá: Manual Moderno; 2010. p. 479-80.
19. Foltz EL, Knopp LM, Ward AA. Experimental spasmodic torticollis. *J Neurosurg*. 1959; 16: 55-72.
20. Van Zandijcke M. Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history. *Acta Neurol Belg*. 1995; 95(4): 210-15.
21. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *J Neurology*. 1999; 246: 265-74.
22. Truong D, Dubinski R, Hermanowicz N, et al. Posttraumatic torticollis. *Arch Neurol*. 1991; 48: 221-3.
23. Truong D, Lewitt, P, Cullis, P. Effects of different injection techniques in the treatment of torticollis with botulinum toxin. *Neurology*. 1989; 39 (Suppl): 294.
24. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, et al. Botulinumtoxin treatment of spasmodic torticollis. *JR Soc Med*. 1992; 85: 524-9.
25. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, et al. (1992). Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in thirty-seven patients. *J Neurol*. 1992; 239: 21-5.
26. Lance JW. Disordered muscle tone and movement. *Clin Exp Neurol*. 1981; 18: 27-35.
27. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002; 347: 395-400.
28. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1063-9.
29. Suputtitada A, Suwanwala NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005; 27: 176-84.
30. Chin TY, Natrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25: 286-91.
31. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 707-12.
32. Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. In Mayer NH, Simpson DM, editors. Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. New York: WE MOVE; 2002. p. 16-26.
33. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2000; 69: 217-21.
34. Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. (2004). Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 705-9.
35. Brashear A. McAfee AL, Kuhn ER, Ambrosius WT. Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84: 103-7.
36. MDVU. We Move. Guidelines. Edition 1.0. Botulinum Toxin Type B (Myobloc). Bronx: We Move; 2012. [citado 24 Sep. 2012]. Disponible en: <http://www.mdvu.org/>
37. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363(9421): 1619-31.
38. Palisano RJ, Rosenbaum P, Walter S, et al. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 45: 113-20.
39. Russman BS, Tilton AH, Gormley ME, Jr. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. In: Mayer NH, Simpson DM, eds. Spasticity: Etiology, Evaluation, Management, and the Role of Botulinum Toxin. New York: WE MOVE; 2002. pp. 134-43.
40. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache*. 2003; 43 (Suppl 1): S16-24.
41. Welch M, Purkiss J, Foster K. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicol*. 2000; 38: 245-58.
42. Durham P, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache*. 2004; 44: 35-43.
43. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107: 125-33.
44. Tatji J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the 'migraine generator' region of the human brainstem. *Cephalalgia*. 2001; 21: 96-101.
45. Mathew MT, Frishberg M, Gawel M, et al. Botox CDH study group. *Headache* 2005; 45:293-307.
46. Blumenfeld A, Binder W, Silberstein SD, Blitzer A. Procedures for Administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache. *Headache*. 2003; 43:884-91.
47. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventative treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000; 40:445-50.
48. Mauskop, A. The use of botulinum toxin in the treatment of headaches. *Pain Physician*. 2004; 7: 377-87.
49. Agencia de Evaluación de Tecnología e investigación Médicas de Cataluña. Guía de práctica clínica del ictus. 2 ed. Barcelona: AATRM; 2007.
50. García-Alfonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 797-801.
51. Ramos JMJ. Efecto placebo y dolor: bases cerebrales. *Neurología*. 2007; 22: 99-105.
52. Lahuerta J, Gutiérrez-Rivas E, Frías J, Gracia D, Dal-Ré R. Controversias éticas sobre la utilización de placebo como tratamiento control en los ensayos clínicos en neurología. *Neurología*. 2007; 22: 106-13.

REPORTE DE CASO

SÍNDROME DE KLEINE-LEVIN

Ramón Antonio Quintero Almenárez MD*, Eduardo Palacios MD**; Diana Andrea Sierra M.,MD***

Resumen

El síndrome de Kleine-Levin es un trastorno raro manifestado por alteración del sueño y cambios psiquiátricos que pueden precipitarse por diversos factores, entre los cuales se han descrito infecciones y trauma. Los síntomas más comunes son hipersomnias, alteraciones cognitivas (incluyendo un sentimiento específico de desrealización), trastornos alimentarios, hipersexualidad, compulsiones y depresión. Presentamos el caso de un paciente de 16 años, cuya evolución y presentación cíclica fue la clave para reconocerlo. Hacemos una revisión de los diagnósticos diferenciales, estudios, diagnóstico y manejo.

Palabras clave: hipersomnias, hiperfagia, hipersexualidad, Kleine-Levin.

KLEINE-LEVIN SYNDROME

Abstract

Kleine-Levin syndrome is a rare disorder characterized by sleep pattern alterations and psychiatric symptoms which may be precipitated by various factors, among which are infections and trauma. The most common symptoms are: hypersomnia, cognitive alterations (including a specific derealization sensation), eating disorders, hypersexuality, compulsions and depression. We present the case of a 16-year old male patient, in whom disease progression and cyclical episodes were the clue to diagnosing this syndrome. We also review differential diagnosis, existing trials, and disease diagnosis and management.

Key words: hypersomnia, hyperphagia, hypersexuality, Kleine-Levin

Introducción

El síndrome de Kleine-Levin es una rara enfermedad que se caracteriza por episodios recurrentes de somnolencia excesiva, varios grados de alteración conductual, además comportamiento compulsivo para comer e hipersexualidad. El primer caso fue reportado por Brierre de Boismont en 1862 y después algunos más de hipersomnias recurrentes recolectados por Willi Kleine en 1925. Max Levin enfatizó la asociación de somnolencia periódica con hambre mórbida en 1929 y 1936. Presentamos un paciente con este inusual e interesante síndrome.^{1,2}

Presentación del caso

Paciente de 16 años quien un año atrás, posterior a cuadro gripal, presentó un primer episodio de somno-

lencia diurna excesiva (EPWORTH: 24), desinterés por el entorno, apatía y aumento del consumo de alimentos sobretodo de carbohidratos. Los primeros dos episodios cursaron con conducta de desinhibición sexual (dado por masturbación en público y otros comportamientos inapropiados al intentar propasarse con personal femenino del servicio de la salud). No se asoció con respuestas incoherentes ni pérdida de la conciencia. Estos episodios fueron cíclicos presentándose en siete ocasiones con duración de diez días y con períodos de remisión de quince días a tres meses, con amnesia parcial de los eventos. Sin antecedentes personales ni familiares relevantes. Al examen físico general no hubo hallazgos anormales y al examen neurológico se encontraba paciente somnoliento, inatento e hipoproséxico, el resto de funciones

Fecha recibido: julio 16 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 3 de 2012

* Neurólogo clínico, Hospitales de San José y Santa Clara. Bogotá DC, Colombia.

** Neurólogo, Profesor Titular de Neurología. Jefe del área clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Miembro de la Sociedad de Cirugía

de Bogotá. Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia.

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

mentales superiores y del examen neurológico eran normales.

Con lo anterior se planteó como diagnóstico un trastorno del sueño vs epilepsia del lóbulo temporal debido a que la semiología era poco clara. Se iniciaron estudios y manejo con anticonvulsivantes sin mejoría, por lo cual se planteó como diagnóstico el trastorno del sueño (síndrome de Kleine-Levin). Dentro de los estudios tenía pruebas toxicológicas negativas, líquido cefalorraquídeo normal, tomografía axial y resonancia magnética cerebrales simples sin alteraciones, así como el elencefalograma. Se realizó telemetría de 24 horas la cual fue normal. Las pruebas de latencias múltiples de sueño mostraron No-MOR de diez minutos normal y hubo una latencia con presencia sueño MOR de las cinco realizadas. Se debe anotar que el paciente estuvo previo al inicio de la prueba con desorientación en el tiempo y solicitaba acostarse en la cama ya que deseaba dormir. Fue poco colaborador y se retiraba las conexiones de la prueba. Se hace diagnóstico de síndrome de Kleine-Levin y se ordena tratamiento con modafinil 100 mg/día sin eficacia. Por no modificar la frecuencia ni la duración de los episodios se cambió el manejo a carbonato de litio 300 mg/día, con buena respuesta y hasta la fecha el paciente no ha vuelto a presentar recaídas.

Discusión

El síndrome de Kleine-Levin es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia (de los cuales el paciente puede ser despertado), alteraciones del comportamiento, hiperfagia e hipersexualidad. Durante la hipersomnia los períodos de vigilia se caracterizan por retraimiento social e intento de irse a la cama a la menor oportunidad, los pacientes pueden sufrir también de apatía, irritabilidad, confusión, hambre voraz, desinhibición sexual, delirios, alucinaciones, franca desorientación, alteración de la memoria, lenguaje incoherente, excitación o depresión y agresividad; la enfermedad afecta casi siempre a adolescentes masculinos, como en este caso.^{1,2}

La mayoría de los pacientes experimentan varios períodos de hipersomnia, cada uno de los cuales dura entre una y varias semanas a lo largo de más de un año. El primer ataque ocurre casi sin excepción entre los 10 y 21 años. Pocas veces el inicio es en la cuarta o quinta

décadas de la vida. Parece seguir un curso autolimitado, produciéndose una remisión permanente en forma espontánea antes de los cuarenta años si el inicio fue precoz. Aún no se conoce la causa de esta condición pero se han identificado factores precipitantes dentro de los cuales se encuentra a menudo una infección, o bien un cuadro gripal o fiebre no específica; con menos frecuencia cursa con gastroenteritis.^{1,3} Como se informó en la presentación del caso, los síntomas fueron posteriores a un cuadro gripal. El diagnóstico de éste síndrome es clínico y el principal diagnóstico diferencial va encaminado a descartar epilepsia o lesiones focales, meningitis o encefalitis. En cuanto al tratamiento, las anfetaminas reducen la somnolencia pero no mejoran las alteraciones cognitivas ni del comportamiento, los neurolépticos son inefectivos y los antidepresivos no previenen las recaídas. Los estabilizadores del estado de ánimo como el litio han tenido una tasa de respuesta significativa mayor que cuando no se suministra tratamiento médico.^{1,4,5,6}

Nuestro caso es típico dado el género, la edad, el antecedente de infección y la respuesta al carbonato de litio, aunque lo hace diferente la inefectividad al modafinil. Este reporte tiene como objetivo destacar un trastorno del sueño como diagnóstico diferencial de la epilepsia y resaltar que a pesar de ser un síndrome poco usual, se debe considerar al realizar la evaluación clínica de un paciente con dicha sintomatología.

Conclusión

En todo paciente con hipersomnia episódica se debe considerar este diagnóstico, el cual es clínico, el modafinil es el tratamiento de elección y en casos en que no sea efectivo el carbonato de litio es una opción.

Referencias

1. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain*. 2005;128:2763-76.
2. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 106 patients. *Ann Neurol*. 2008; 63:482-92.
3. Huang YS, Lin KL, Guilleminault C. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan [abstract]. *Sleep*. 2010; in press.
4. Kellett J. Lithium prophylaxis of periodic hypersomnia. *Br J Psychiatry*. 1977; 130: 312-6.
5. Muratori F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry*. 2002; 17:232-3.
6. Huang YS, Tafti M, Chen NH, et al. Characteristics and long term outcomes of treatment trials of Kleine-Levin syndrome.

EDITORIAL

PALABRAS DE LA VICEMINISTRA DE SALUD MARTHA LUCIA OSPINA EN LA CEREMONIA INAUGURAL

Ante todo un cordial saludo de la señora Ministra de Salud, Beatriz Londoño. Estamos muy complacidos con la realización de este 1er. encuentro de semilleros de investigación de las facultades de medicina organizado por la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Es satisfactorio ver como ante la convocatoria respondieron 40 facultades de medicina con 240 proyectos que van desde la investigación básica hasta la clínica y aplicada, sin olvidar la epidemiología y el campo de la salud pública. Promover la investigación, sobre todo aquella aplicada que contribuya a las soluciones que necesita el país, es un objetivo claro del Ministerio de Salud y Protección Social.

A través del Viceministerio de Salud y los Servicios de Salud se está desarrollando un plan de trabajo lleno de grandes retos (independiente de las medidas coyunturales que seguramente han oído). Este plan contiene cinco líneas de acción, las cuales a su vez tienen cada una entre cinco y siete proyectos fundamentales. Las grandes líneas son: 1) salud pública orientada por el estado, 2) atención primaria en salud, 3) fortalecimiento del recurso humano en salud, 4) política antifraude y 5) gestión de riesgo en servicios de salud.

La primera incluye: 1) construcción del plan decenal de salud pública, 2) el fortalecimiento de la promoción de la salud, 3) la reconversión de los programas a EGI (estrategias), 4) comunicación en salud-mercado social, 5) fortalecimiento del sistema de vigilancia en salud pública y 6) la gestión del conocimiento en salud con el desarrollo de la biblioteca, fortalecimiento del sistema de información y la creación del comité de investigaciones con la coordinación de los estudios y encuestas que realiza o lidera el Ministerio.

En curso hay en la actualidad más de treinta estudios con diferentes grados de avance. Abarcan temas como:

- Nutrición (consumo de sal, encuesta nacional de situación nutricional, consumo de frutas y verduras, etc).
- Salud mental.
- Envejecimiento poblacional.
- Problemas de salud (parasitismo intestinal, mortalidad infantil, TBC).
- Salud sexual y reproductiva.
- Salud oral.
- Factores de riesgo (encuesta mundial de tabaquismo, sustancias psicoactivas, etc).
- Calidad y oferta de los servicios de salud.
- Medio ambiente (mercurio, calidad de aire).
- Calidad de vida.
- Violencia.
- Estos estudios se realizan en alianza con importantes instituciones como: DNP, DANE, Profamilia, ICBF y Universidades (Nacional, Antioquia, Valle, Andes, Externado). Se efectúan en cooperación con organizaciones internacionales reconocidas como OMS, CDC, OPS y otras. Además hacemos parte del panel de evaluación de Colciencias y a través de ellas, sacamos convocatorias para las GAI e hicimos con ellos la agenda de investigación (diagnóstico por territorios sobre los intereses o temas de probable investigación).

Con este contexto queda claro que estamos muy interesados en conocer las propuestas de investigación que hoy nos presentarán las facultades de medicina y queremos ofrecerles la publicación de las iniciativas en la biblioteca virtual de la página del Ministerio.

Muchas gracias.

RESEÑA

HISTORIA DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIONES FUCS DIEZ AÑOS

Omar Segura MD^{1,2}, Merideidy Plazas¹, Licet Villamizar¹, Luidy Geovana González³, William Rojas MD⁴, Esperanza Peña¹, Guillermo Sánchez MD¹, Edgar Muñoz MD⁵

Resumen

Este artículo presenta una historia comparada de las fases de desarrollo que ha tenido la División de Investigaciones de la FUCS, desde su embrión en 1997, su origen oficial en 2002, y el proceso de crecimiento y consolidación desde entonces en aspectos tales como objetivos, personal, docencia, hasta llegar al Grupo de Investigación y División que es hoy en día. Para el efecto se utilizó un enfoque cualitativo que combinó los abordajes de entrevista en profundidad, análisis documental y revisión de archivos fotográficos, seguido de organización del material de referencia y compilación en una versión manuscrita para socialización y acuerdo entre coautores. El proceso histórico resultante muestra a la División de Investigaciones, al cumplir sus primeros diez años, como una estructura administrativa y académica universitaria orgánica de la Vicerrectoría Académica en plena actividad, dinámica, cuyos miembros entienden tanto su potencial como sus propios límites de actuación, y enfrentan cada día nuevos desafíos en lo tocante a pesquisa, investigación e innovación en salud.

Palabras clave: historia, investigación cualitativa, entrevistas como asunto, fotografía, recursos humanos en salud, epidemiología, salud pública.

HISTORY OF FUCS RESEARCH DIVISION: 10TH ANNIVERSARY

Abstract

This compared review describes the stages of development of the FUCS Research Division, from its “embryo” in 1997, its official birth in 2002, and its growth and consolidation process, since that time, in aspects such as objectives, staff, instruction, up to the creation of today’s Research Group and Division. A qualitative approach was used for in-depth interviews, documental analysis and photography files review, followed by, organizing reference data and compiling data in a written version in order to socialize and achieve an agreement among co-authors. Accordingly, this review pictures the Research Division on its 10th anniversary as an administrative and organic university academic structure, part of the Office of Academic Affairs, as a full dynamic activity, who’s members understand its potential as well as its own limitations to act, with daily new challenges as to inquiries, research and innovation in health issues.

Key words: history, qualitative research, issue interviews, photography, human resources for healthcare, epidemiology, public health

Fecha recibido: julio 18 de 2012 - Fecha aceptado: agosto 17 de 2012

1 División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS, Bogotá DC, Colombia.

2 Doctorado en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia.

3 División de Aseguramiento de la Calidad, FUCS.

4 Hospital de San José.

5 Vicerrector Académico, FUCS.

Introducción

Investigar en ciencias de salud es ante todo un proceso y un método hacia un nuevo, mayor y mejor conocimiento del paciente como individuo, y del balance salud/enfermedad para el colectivo. Es ante todo –sobre todo al interior de un hospital universitario– una actividad muy humana que transcurre en el tiempo, que involucra el quehacer de profesionales, técnicos y personal administrativo, cada uno y en conjunto con una serie de aportes y desarrollos (o retrocesos) que inciden en la evolución de una unidad o de una institución y que con el paso del tiempo se ha vuelto compleja al involucrar otras ciencias y disciplinas para resolver preguntas que cada profesión de salud ya no puede solventar actuando por separado. Esta es una opinión compartida por varios investigadores: Jara¹, por ejemplo, comenta que aunque las ciencias y procesos de investigación en salud tienen un notable desarrollo, han ocurrido dentro de los cánones o *paradigmas* de las ciencias clásicas, cuando podrían obtener mayor beneficio y profundidad en sus investigaciones si asumen una aproximación multi/transdisciplinar.

Cadena, en su prólogo sobre el itinerario histórico de la Sociedad de Cirugía de Bogotá², menciona cómo diversos gestores, en una serie concatenada de acontecimientos, preceden a la ocurrencia de aquellos sucesos que marcan el devenir de las instituciones. O también, de aquellas estructuras al interior de las instituciones, las cuales juegan un rol preponderante en el desarrollo de las mismas, hechos que con el paso del tiempo, al ser sopesados en forma primero cronológica, después comparativa y luego analítica, se convierten en eso que conocemos como *historia*. La historia, según Delgado³, al ser elemento básico en la cultura de toda persona –cualquiera sea su formación y nivel de estudios, y el sector salud no es la excepción–, se torna imprescindible para la formación de la manera de pensar, de actuar y de ser de todos los sujetos. Por su parte, Bloch –citado por Álvarez Scanniello⁴– o Kocka⁵, teorizaron acerca de la necesidad de contar con elementos históricos para luego trascenderlos a un nivel que permita examinar hechos y procesos históricos que podrían ser pasados por alto, si no se

tuvieran en cuenta realidades parecidas, incluso en el mismo lugar, *pero ubicadas en diferentes contextos*.

Así, la evolución de una institución o de una de sus áreas, puede ser analizada según esta perspectiva en particular: el abordaje de la historia de la Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS) como un todo, de la División de Investigaciones como una parte específica, se pueden enmarcar en esta forma de pensar. El punto de partida es considerar que, en su momento, sus dirigentes fueron conscientes de la necesidad de contar con un equipo multidisciplinario que brindara el apoyo y solventara las necesidades investigativas en salud dentro de la institución, tomando así la decisión de crear la División. Ahora, sea una perspectiva histórica o una organizacional, es desaconsejable que un miembro de una comunidad o institución ignore cómo esta se originó, cual fue su evolución en forma general –o mejor, a *través de etapas de desarrollo*–, cuál es su presente y para dónde apunta su futuro, ya que en no pocas ocasiones su destino individual y profesional puede estar ligado al comunitario e institucional.

Por consiguiente, esta compilación –aunque breve– tiene por objetivo dar cuenta y poner en perspectiva los hechos más importantes detrás de la formación de la División de Investigaciones, orgánica de la Vicerrectoría Académica, al cumplir sus primeros diez años de operación en julio de 2012.

Métodos

Para escribir este manuscrito, se realizaron a lo largo del primer semestre de 2012, actividades de indagación/pesquisa, aplicando un enfoque cualitativo con un abordaje de carácter documental y biográfico⁶⁻⁹, desarrollando como actividades: a) entrevistas en profundidad a personas que habían sido directoras de la División (**Tabla 1**), y consultas con aquellas quienes, en el primer trimestre de 2012, todavía trabajaban o de alguna forma estaban en conectadas con la División; b) consulta a documentos tales como acuerdos del Consejo Superior, actas del Comité de Investigaciones (que, como se verá, fue instrumental para el surgimiento de la División) y diversos manuales, en

particular aquellos que hacen parte de la documentación administrativa creada para la División entre 2002 y 2003; c) recopilación y análisis de fotografías y otros documentos, en especial en formato electrónico; d) organización del material y redacción del presente texto; y e) socialización y acuerdo con los diferentes testigos y participantes de esta compilación, para así escribir el documento en su versión definitiva.

Resultados

1. La División de Investigaciones es pensada: 1997-2002

Los orígenes de la División de Investigaciones se remontan a la creación del cargo de Coordinador de Investigaciones y del Comité de Investigaciones de la FUCS, en julio y agosto de 1997 respectivamente, cuyo objetivo primario era el de promover, asesorar y coordinar todo lo relacionado con investigaciones en la Fundación, contando con participación de los jefes de departamento, los decanos de todas las facultades, el coordinador del Comité y una asesora metodológica¹ de posgrado.

La División de Investigaciones y el actual Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos (CEISH) de la FUCS comparten orígenes comunes. En efecto, la primera reunión de un “Comité de Ética en Investigaciones” ocurrió el 1998-05-22, habiendo asistido William Rojas (endocrinólogo), acompañado de Claudia Medina (nutricionista), Mauricio Ruiz (nefrólogo) Humberto Reynales (internista y epidemiólogo), y Sergio Parra (ginecobstetra, rector de la FUCS en 2012). En la reunión, el doctor Rojas explicó las funciones del Comité: a) prestar apoyo inicial a los proyectos de investigación generados al interior de la Facultad de Medicina, a nivel de pregrado o posgrado; b) dar aval a las investigaciones realizadas en el Hospital, en particular aquellas que contarán con el apoyo de la industria farmacéutica; y c) hacer el seguimiento a los proyectos de los residentes, dando así mismo paz y salvos para graduación. El doctor Rojas también expuso cuáles deberían ser los requisitos

y deberes del Comité desde la ética en investigaciones, incluyendo la conformación del acervo documental basado en las recomendaciones del Comité Internacional de Armonización sobre Investigaciones en Salud.

En julio de 1998, se creó el Comité General de Investigaciones (CGI), con el doctor Rojas como coordinador y la decana de enfermería, Ana Julia Carrillo, como secretaria del mismo. Este comité, constituido por los decanos o sus representantes, tenía por objetivo trazar las políticas generales de investigaciones de la Fundación. En 1999, el CGI recomendó el desarrollo de líneas de investigación interconectadas en cada facultad de la Fundación; la Facultad de Enfermería crearía al año siguiente la línea de Cuidado en Enfermería y Salud Comunitaria.

En palabras del propio doctor Rojas, antes de 2000, “*la investigación generada en la FUCS se realizaba de manera independiente, difusa, hasta que se realizaron los primeros esfuerzos por estandarizar la actividad*”. Así mismo, las actas recogidas dan muestra de un proceso aún informal, que podía sesionar oficialmente o dedicarse a responder inquietudes de los residentes, según hubiera *quórum* o no. Su temporalidad primero fue irregular, luego quincenal –más o menos-, pero con los primeros esbozos de una de las actividades de la futura División: la asesoría y crítica metodológica de los proyectos, que incluía la presentación de los proyectos por los residentes de la respectiva especialidad, para que personal del comité ofreciese lineamientos y sugerencias al diseño de los estudios y al análisis estadístico, y la sustentación del (ante)proyecto, acompañada por sus respectivos profesores, complementada con la generación de observaciones y sugerencias para ajustar los trabajos por parte de ambos grupos. El archivo de los proyectos se realizaba entonces en discos magnéticos (*floppy diskettes*); los diseños de los estudios solían ser de carácter descriptivo en su mayor parte y uno que otro analítico o experimental.

Hacia comienzos del año 2000, ya estaba instituida la reunión con los residentes a punto de graduarse, para informarles los requisitos finales antes de la entrega del trabajo de grado, y estaba ya constituida una jornada dedicada a la presentación por los residentes de las

¹ En las Facultades de Enfermería o de Instrumentación FUCS, las asesorías para el pregrado se llevaban a cabo en la respectiva cátedra de investigación.

investigaciones realizadas. Está registrada en las actas digitales la solicitud de unos residentes de anestesiología *“para que a los residentes se les de tiempo en sus rotaciones para poder recibir apoyo de investigaciones ya que muchas veces las actividades asistenciales les impiden cumplir con los cronogramas y reuniones del Comité de Investigaciones.”* Hecho aparentemente trivial pero que tendría impacto en la futura conformación y quehacer de la División. En abril de este año el CGI organizó un curso de introducción a la investigación, abierto para docentes de todas las facultades, en el que participaron veinte personas.

El proceso de autoevaluación de la Facultad de Medicina, que comenzó en junio de 2001, llevó al equipo de trabajo a considerar la existencia de líneas de investigación definidas; después, el coordinador del comité preparó un documento denominado *“Plan de Consolidación de la División de Investigaciones”*, creado en forma digital en 2001-09-03. En dicho documento, el doctor Rojas consignó el reconocimiento nacional e internacional de los profesionales del Hospital de San José y el desarrollo de la investigación de las aulas de la FUCS, en cuanto *“nuevo brazo académico de la Sociedad de Cirugía de Bogotá”*. Comentó el doctor Rojas la perspectiva planteada por la Ley 30 de 1992, y escribió que *“...existiendo desde hace tres años la División de Investigaciones de la Fundación, es oportuno darle cuerpo y estructura administrativa a dicha sección para fortalecer la investigación en nuestra institución.”*

Fue en ese momento que se determinó la conformación de un equipo de trabajo para la integración física, administrativa y operacional de las tareas de ética en investigación, asesoría metodológica y docencia en investigación, para estar listo en un máximo de 18 meses. Esta estructura tendría como misión construir un camino que permitiera generar cultura investigativa dentro de la comunidad universitaria, y estaría conformada por un director científico, un coordinador de la sección de bioestadística y metodología, un coordinador de epidemiología y una secretaria; para ese momento, la FUCS asignó un espacio en la antigua área de consulta externa del Hospital de San José y empezaron a delimitarse las funciones de la futura División. En

mayo de 2002, el doctor Rojas escribió: *“La investigación es la columna vertebral sobre la cual reposa la solidez científica de una institución universitaria, es la forma en que una institución aporta conocimiento para la mejoría de la sociedad en términos de salud, bienestar, tecnología, educación y desarrollo. Por tal motivo la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud ha tenido dentro de su estructura administrativa y dentro de su fundamentación académica el núcleo de investigaciones, el cual se encuentra claramente descrito en el Proyecto Educativo Institucional, en los estatutos de la Fundación y en el estatuto docente.(...) la investigación (es) un proceso continuo y permanente que la comunidad académica realiza, con el objeto de identificar realidades, causas, efectos, tendencias, así como de socializar sus hallazgos, para que sean un fundamento de transformación de las actividades educativas y de formación institucionales.”*

En este momento, la División fue planteada no sólo como una oficina operativa –con los cargos y las funciones generales antes mencionados–, sino como un ente asesor del Rector para establecer áreas y líneas en las facultades, con autonomía presupuestal, capaz de manejar una convocatoria en pregrado y posgrado y de aglutinar la capacitación y seguimiento de los docentes y los especialistas en entrenamiento. El doctor Rojas aventuró un lapso de tiempo de dos a cuatro años para tener consolidada su propuesta de División, conformada como una Unidad de Investigación Clínica (un futuro e independiente “Centro de Investigaciones en Salud”) capaz de contratar con laboratorios la realización de sus estudios, que contara incluso con un bioterio para suplir algunas investigaciones de especialidades como ortopedia y cirugía plástica, y formar su propio personal al nivel de maestría para que se enfocara en las líneas y áreas de énfasis en investigación del momento.

2. La División de Investigaciones es conformada: 2002-2003

Para 2002, la División de Investigaciones se conforma en un contexto interno de desinterés de los docentes por la investigación, y externo asociado con la visita

del Ministerio de Educación Nacional para la obtención del registro calificado². Por Acuerdo del Consejo Superior, el cargo de Director de la División de Investigación fue creado en 2002-06-22, y la médica epidemióloga Martha Beatriz Montenegro fue nombrada como Directora: desde aquí comenzó el trabajo correspondiente a su organización y consolidación.

Entre las primeras tareas se contaron la creación de las políticas de funcionamiento de la División, la creación de los comités de investigación en las diferentes facultades; se ideó y gestionó el apoyo económico de los proyectos de investigación –que sería la base de la *Convocatoria Interna*, buscar personal idóneo para apoyar la parte académica en las facultades. El informe de gestión julio-noviembre de 2002 dio cuenta de varios proyectos programados: establecimiento de un diagnóstico o línea de base y levantamiento de un plan estratégico y un análisis de debilidades, oportunidades, fortalezas y amenazas (DOFA) que llegó a proyectar incluso un centro de investigación en ciencias básicas; la conformación del cuerpo docente; el curso académico para los residentes y el proyecto de capacitación docente a nivel de diplomado y un encuentro de trabajo programado para noviembre de ese año. Cabe destacar elementos del DOFA, por cuanto representaban las esperanzas y los problemas de la División en ese entonces: apoyo de las directivas, programas de posgrado, revista dedicada, áreas de práctica, convenios interinstitucionales y vinculación de docentes por perfil, en un entorno al que le faltaba construir una cultura clara de investigación reflejada en líneas, tiempo protegido, incentivos, infra y superestructura dedicadas y específicas.

Se dio apertura aproximadamente en septiembre de 2002 a las asesorías a los residentes con apoyo de los doctores Ricardo Londoño (ortopedista del Hospital de San José) y Mónica Sossa (coordinadora del comité de infecciones del Hospital de San José); los trabajos derivados de los estudios asesorados serían fuente de una primera jornada de investigaciones en enero de 2003, aunque su comienzo oficial ocurrió en 2005. El grupo de docentes lo conformaban, además, Henry Oli-

veros (médico, intensivista y epidemiólogo), Juliana Velosa (odontóloga, epidemióloga clínica), Socorro Moreno (psicóloga, epidemióloga clínica), Álvaro Sanabria (cirujano de cabeza y cuello) y Francy Licet Villamizar (instrumentadora quirúrgica). La Directora de la División era, al mismo tiempo, su representante ante la Facultad de Medicina. En esta época, había un coordinador de investigaciones para cada facultad de la FUCS; este docente de la División se encargaba de asesorar todos los trabajos de investigación de la facultad, de impartir docencia en pregrado y posgrado, y de diversas tareas administrativas relacionadas.

Entre el 06 y el 11 de noviembre del mismo año se realizó un evento de investigación en el municipio de Villa de Leyva, cuyo objetivo primario era completar el proceso conformación de la División. En esta reunión se analizó la misión, la visión y la estructura inicial de una cátedra de investigaciones unificada para los programas de pregrado (**Foto 1**).

3. La División de Investigaciones se consolida: 2003-2007

A partir de julio de 2003, bajo la conducción de la segunda directora de la División, la médica epidemióloga clínica Marcela Gómez (**Foto 2**), se levantó un diagnóstico actual de cada facultad y programa³, conformándose a continuación un proyecto estratégico para el período 2003-2005. Los elementos considerados en ese momento fueron la investigación formativa aplicada, las líneas de investigación, la asignación de recursos y la formación de investigadores. Desde lo administrativo, se creó el primer Manual de Funciones, luego un Procedimiento de Inducción, y se inició el Catálogo de Investigaciones y Publicaciones; vendría posteriormente lo que el informe de gestión 2003 denominó “*la construcción de una cultura en investigación y la conformación de semilleros de investigación, quienes serán los grupos de investigación del futuro*”.

En ese momento, los profesores ya daban asesorías metodológicas para los diferentes profesionales de la

2 Contemplado en la ley 749 de 2002, reglamentado luego por el Ministerio de Educación Nacional.

3 En este momento, los programas en pregrado eran medicina, enfermería, citohistotecnología e instrumentación quirúrgica; en posgrado medicina y enfermería.



Foto 1. Personal de la División de Investigaciones en el encuentro de Villa de Leyva, noviembre de 2002. De izquierda a derecha, primera fila: Álvaro Sanabria, Juliana Velosa, Rosa Coral, Julialba Alarcón, Edgar Acuña, Licet Villamizar, Sergio Parra y Socorro Moreno. Segunda fila: Amparo Benavides, Henry Oliveros, Ricardo Londoño, Margarita Ruiz y Martha Montenegro (Directora de la División)



Foto 2. Mujeres en la División de Investigaciones, 2003-2006. De izquierda a derecha: Licet Villamizar, Geovana González, Merideidy Plazas, Marcela Gómez (Directora de la División), Alexandra Prieto (Secretaría Aseguramiento de la Calidad) y Erika Vargas.

FUCS y del Hospital, a un ritmo de 24 horas semanales; el enfoque inicial fue hacia las facultades de citohistotecnología e instrumentación. En ese mismo año comenzó un proyecto de monitorías de investigación, bajo un concepto de teoría económica que encontró aplicación en la pedagogía, el de *learning by doing* (aprender haciendo). Se dictaron cursos de

investigación biomédica, bioestadística y paquetes estadísticos, tales como el *Statistical Package for Social Sciences* (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales), más conocido como SPSS. Se programó el primero de los encuentros de investigación. El grupo de profesores estaba conformado por Carlos DíazGranados (infectólogo, epidemiólogo), Ilse Vásquez (médica epidemióloga), Licet Villamizar (instrumentadora, epidemióloga), Merideidy Plazas (bacterióloga, epidemióloga), Juanita Paz (neumóloga, epidemióloga) y Erika María Vargas (estadística, especialista en análisis demográfico).

En 2004, en el contexto nacional, el Consejo Nacional de Acreditación inició los procesos de acreditación universitaria. La FUCS definió entonces el PEI (Plan Educativo Institucional), en el cual quedaron plasmadas las orientaciones generales de lo que las directivas y el cuerpo académico definirían que serían las políticas de investigación, con lo cual la División hizo una definición de objetivos, revisión y ajustes con la creación de nuevos documentos. Entre tanto, ocurrió un hecho trascendental para la División: se creó la Vicerrectoría Académica, de la cual la División sería orgánica posteriormente; existía ya un Comité Primario (encargado de recursos financieros, presupuesto) para medicina, y un Comité Curricular conformado por las cuatro decanaturas. De este tiempo datan los primeros acercamientos a Colciencias a través de Marcela Espinel; por entonces, los proyectos de posgrado eran concebidos y funcionaban desde los estudiantes, mientras que en pregrado las opciones de trabajo de investigación se enfocaron hacia desarrollo, pasantías, asistencia o monografías, con una tendencia hacia los estudios económicos y la búsqueda de literatura científica.

En ese momento, todos los residentes debían graduarse con un trabajo de investigación, tras haber recibido al menos clases de metodología de investigación en dos semestres, a mitad de carrera; los trabajos contaban ya con la asesoría metodológica de la División, pero al no contar con asesor temático, la responsabilidad de su desarrollo, conducción y publicación corría a cargo de los estudiantes. La sustentación de los trabajos se realizaba frente a jurados de la División, pero sin un formato estructurado para tal fin. Todavía no

se realizaba el Examen de Calidad de Educación Superior (ECAES)⁴. En el segundo semestre de 2004 comenzaron las clases que se conocieron luego como los módulos de investigación: como todo proceso al comienzo, hubo caos y resistencia entre los docentes. Diferente al énfasis actual, no se abordó por entonces el tema de lectura crítica.

Para 2005, en respuesta, la organización de la División hizo cambios internos y se crearon los cargos de Coordinador de Pregrado y de Posgrado (vigente hasta la fecha para medicina y para enfermería). Se crearon las asignaturas comunes de investigación básica, investigación media, medicina basada en evidencia, enfermería basada en evidencia y métodos cualitativos en investigación. Empezaron a realizarse los exámenes ECAES para médicos y enfermeras, frente a lo cual la Facultad de Medicina requirió apoyo de la División en la preparación de preguntas y sesiones de información y alistamiento.

En el período 2005-2006 se reactivaron los grupos de investigación, empezando por el Grupo División de Investigaciones FUCS⁵; de este tiempo data el primer intento de formación de una red colaborativa y fue creada la Oficina de Planeación que manejaba inicialmente trece procedimientos operativos estándar (POE), un manual de procedimientos, y un procedimiento de validación. En esta época se integraron al grupo los profesores Juan Camilo Aponte (médico, epidemiólogo clínico), Andrés Espinosa-Bode (médico, epidemiólogo clínico) y Jesús Reyes (estadístico). La FUCS creó un programa de rotación especial de investigación para internos interesados en el tema; el primero de ellos fue el médico Carlos Alberto Castro, quien se integraría al cuerpo docente de la División dos años después. Las tareas de la División en relación con los exámenes ECAES incluyeron ahora las facultades de enfermería e instrumentación quirúrgica.

4. La División de Investigaciones crece: 2007-2010

En 2007, la División –bajo el mando de Esperanza Peña, que había ingresado como docente el año anterior– renovó el personal (Foto 3) para darle un carácter más diverso –multidisciplinar, si se quiere–, y reformó la estructura de los programas en metodología de investigación, incluyendo elementos de capacitación por competencias y desempeños y diferentes referencias bibliográficas.

En palabras de la *magister* Peña: “*Siempre sentí mucho apoyo de las directivas, incluso para las cosas técnicas: las personas que vinieron detrás de mí enfrentaron una situación más difícil, con pocos recursos [la conformación de la División]; yo seguí el camino de mi antecesora [Marcela Gómez]; y me sentí orgullosa al decir que la FUCS era la única universidad que de verdad se preocupaba por la investigación. Considero que la investigación debe ser vinculante con otros procesos; debe ser metódica, constructiva, sin atajos, y debe partir desde la propia universidad, desde sus propias preguntas.*”

En 2008, el requisito para los estudiantes de último año en –particular en pregrado– de entregar un trabajo



Foto 3. Personal de la División de Investigaciones, 2007-2010. De izquierda a derecha, sentadas: Adriana Buitrago, María Nelcy Rodríguez, Esperanza Peña (Directora de la División) y Paula Prieto. De pie: Alejandro Colmenares, Cesar Piñeros, Alfredo Portilla, Magda Alba, Geovana González, Erika Vargas, Martha Arévalo, Merideidy Plazas, Ingrid Arévalo, Licet Villamizar y Patricia Pérez (secretaria, Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos, CEISH).

4 Con la Ley 1324 de 2009, se hizo obligatorio presentar este examen para optar al título profesional respectivo; desde este acto administrativo cambió su nombre por el de SABER PRO.

5 Grupo reconocido en categoría D hasta 2011, número de registro COL0033032, <http://201.234.78.173:8080/gruplac/jsp/visualiza/visualizagr.jsp?nro=0000000005170>.

de grado incluyó nuevas posibilidades: preparar un trabajo de investigación, realizar una pasantía en investigación, redactar una monografía o crear material digital en formato de CD. Un aspecto importante de su proceso cambió con la transferencia de la responsabilidad por esos trabajos de los residentes a los docentes. Para esta época, todos los trabajos ya contaban con asesoría metodológica –cuya naturaleza al final de cuentas orientaba hacia la investigación formativa, de carácter observacional–; sin embargo, esta asesoría era realizada con el docente, en un proceso secuencial que lo llevara desde la formulación de una propuesta, pasando por la preparación del protocolo, hasta la redacción y publicación del respectivo artículo; la sustentación, por su parte, se realizaba en la respectiva facultad y los estudiantes eran evaluados por el respectivo especialista docente y por el asesor metodológico, y el trabajo era calificado por jurados. Ocurrió un cambio en el *pensum*, para que todas las asignaturas de la facultad de medicina buscaran desarrollar competencias investigativas en los residentes de cada especialidad.

La División incorporó a su portafolio de servicios la realización del curso de Buenas Prácticas Clínicas a partir de 2009, en respuesta a las directrices emanadas del Invima a propósito del cumplimiento de requisitos relacionados con la buena marcha de los ensayos clínicos y fue instrumental en la conformación de un grupo de investigación: el Centro de Investigación en Medicina Crítica y Aguda (CIMCA)⁶ del Hospital Universitario Infantil de San José, bajo el mando de los doctores César Enciso y Mario Gómez Duque.

5. La División de Investigaciones encara el futuro: 2010-2012 (y más allá...)

Hasta 2010, los planes estratégicos habían sido formulados de manera específica y por cada facultad de la FUCS, siendo bianuales hasta 2010; desde 2011, lo fueron a cuatro años, en consonancia con el Proyecto Educativo Institucional.

A raíz de una serie de recomendaciones realizadas por el Consejo Nacional de Acreditación durante la visita

de pares de 2009, a comienzos de 2010 fue creada la figura del “Gestor de Conocimiento”, para la generación y desarrollo de proyectos. El cargo lo ocupó el médico y biólogo molecular Carlos Hugo Escobar, quien también asumió en interinidad la dirección de la División entre julio y diciembre de aquel año; su gestión –dada la situación– se orientó a mantener lo ganado y avanzado⁷.

En enero de 2011 llegó a la dirección el médico epidemiólogo Guillermo Sánchez Vanegas, candidato a doctorado en salud pública en ese momento. Tras un análisis del recorrido histórico y del entorno alrededor de la División, el nuevo Director planteó transformaciones estructurales de cara a la consolidación del cuerpo docente, simultáneo con el componente administrativo. Hasta este momento su énfasis era acompañar la realización de los trabajos de investigación por los estudiantes de posgrado; pese a la importancia de esta labor, el nuevo Director planteó reformular el enfoque hacia una transformación de la cultura existente, para que se basara en el concepto de grupos de investigación, con líderes investigadores docentes, que articularan en sus proyectos a los estudiantes de posgrado y pregrado, dando lugar a un escenario en el cual se integraran la investigación aplicada y la formativa.

Gracias a la modificación del reglamento de posgrado y a la aprobación por el Consejo Superior en agosto del 2011, del documento *Análisis, actualización y proyección de las políticas de investigación en la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud*, se reafirmó la voluntad de las directivas de la universidad para ofrecer un apoyo frontal y sostenido a la investigación. Este apoyo llevó más lejos las acciones de la Vicerrectoría Académica, que a comienzos del 2011 reestructuró el Comité Institucional de Investigaciones, el cual opera como ente rector de la investigación en la FUCS. Cabe anotar que este comité es presidido por el Vicerrector Académico y cuenta con la presencia del Rector, el Director de la

6 Grupo reconocido por Colciencias en la convocatoria 2011, número de registro COL0096631, <http://201.234.78.173:8080/gruplac/jsp/visualizagr/visualizagr.jsp?nro=0000000009714>.

7 Es en esta época, julio de 2010, cuando el primer autor se incorporó a la División como Profesor Asistente, habiendo trabajado desde junio de 2004 con la facultad de enfermería de la FUCS, en calidad de instructor de epidemiología y de gerencia de proyectos para el posgrado de gerencia en salud.

División y de los delegados de todas las facultades de la universidad.

Todos estos cambios contribuyeron a la expansión de los grupos de investigación en la universidad, pasando de 8 en el 2010 a 29 en el 2012, logrando el reconocimiento por Colciencias de 17 de ellos. La División, a su vez, reorganizó su propio grupo de investigaciones, generándose tres líneas de investigaciones: a) epidemiología clínica, b) investigación en pedagogía, y c) garantía de calidad y gestión hospitalaria. Concomitante con este crecimiento, la naturaleza de la convocatoria interna para financiación de proyectos de investigación cambió del carácter trimestral y puntual original a una estructura permanente, primero, y de tipo redistributivo de los recursos, después, con el fin de poder ofrecer subvención a un mayor número de proyectos. También se formularon dos nuevas convocatorias para fortalecer los semilleros de investigación⁸ y la movilidad de los investigadores.

8 Cuya conformación oficial ocurrió mediante acuerdo del Consejo Superior número 2080 de 2010.

Bajo esta nueva política, también la universidad ha fortalecido sus procesos de seguimiento administrativo a los proyectos de investigación que financia, en un esfuerzo por profesionalizar el ejercicio de la investigación entre nuestros docentes, al tiempo que se optimiza al máximo el uso de los recursos, generando la mayor productividad posible.

A comienzos de 2012 la División ha enfrentado el aumento de la demanda de los cursos de metodología de investigación y las asesorías metodológicas en dos sentidos: uno, diseñando y dando inicio al diplomado en epidemiología clínica, de carácter semestral, con la participación de diez profesores (**Foto 4**) y residentes de la FUCS; otro, con la incorporación de dos nuevos miembros en la división, los médicos y epidemiólogos clínicos Lizet Paola Moreno y Jimmy Arévalo Romero. Es previsible que este curso de acción evolucione en la génesis de un curso especializado de mayor alcance -especialización o maestría- en epidemiología clínica o metodología de investigación.



Foto 4. Personal de la División de Investigaciones, julio de 2012. De izquierda a derecha, sentados: Ángela Báez, Magda Alba, Edgar Muñoz (Vicerrector Académico), Sergio Parra (Rector), Roberto Jaramillo (Rector Honorario), Guillermo Sánchez (Director de la División) y Paula Prieto. De pie: Licet Villamizar, Carlos Castro, Celmira Laza, Lizet Paola Moreno, Oscar Gamboa, Jimmy Arévalo, Nataly Preciado, Diana Buitrago, Pedro Montoya, María Angélica Rodríguez, César Piñeros, Alexandra Castiblanco, Carlos Hugo Escobar, Merideidy Plazas y Omar Segura.

Tabla 1. Directores de la División de Investigaciones FUCS, 2002-2012

Nombre	Profesión	Posgrados	Período
Martha Beatriz Montenegro	Médica	Epidemiología	junio 2002 - noviembre 2003
Marcela Gómez Suárez	Médica	Epidemiología	noviembre 2003 - febrero 2007
Esperanza Peña Torres	Enfermera	Administración Epidemiología	marzo 2007- julio 2010
Carlos Hugo Escobar	Médico	Biología Molecular	encargado: julio 2010 - diciembre 2010
Guillermo Sánchez Vanegas	Médico	Epidemiología Salud Pública	enero 2011 – actual

Discusión

La División de Investigaciones pasó de tener cuatro miembros en 2002 –profesionales- a tener dieciseis en 2012 – un candidato a PhD, dos estudiantes de doctorado, maestros y especialistas, rurales e internos- ; de una oficina pasó a contar con tres y un salón de clase asignado; de no tener grupos de investigación en 2002 pasó a tener su propio grupo de investigación con tres líneas y a apoyar en el reconocimiento de 17 grupos de investigación hacia 2012; de ideas y aportes sobre la docencia en investigación en 2002 pasó a tener a la fecha toda una estructura académica-docente, operacional, siempre en periódica evaluación; de carecer de recursos asignados en 2002 pasó a coordinar una convocatoria interna para trabajos de investigación de carácter permanente hacia 2012; de una estructura unidisciplinar –epidemiología clínica- y una estructura operativa reactiva (causa-efecto) en 2002, pasó en 2012 a tener un enfoque multi/transdisciplinar, proactivo, ejecutivo, en camino de hacerse, si se quiere, todavía más “complejo” y más capaz de asumir proyectos de largo alcance y duración en el quehacer de la Salud Pública y en el saber de sus distintas disciplinas y especialidades.

La División de Investigaciones es, pues, una estructura orgánica de la Vicerrectoría Académica en pleno crecimiento, dinámica, consciente de sus capacidades como de sus propios límites de actuación. Ahora, para todo proceso científico y administrativo surgen inquietudes, se avizoran desafíos, y se trazan planes: ¿Qué quiere hacer la División de Investigaciones, en el horizonte

de una reforma académica universitaria que será objeto de debate este año? ¿Cuáles son los objetivos y metas de la División hasta 2015, fecha final de vigencia del Plan Educativo Institucional actual? ¿Qué puede ser capaz de lograr la División, sus objetivos y metas, dada la evolución aquí presentada, y qué espera lograr? ¿Qué enseñanzas deja para la comunidad FUCS, para otras instituciones, el devenir histórico de la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud? Las respuestas quedan en manos de sus directivas, de los miembros de la División, y de la propia comunidad académica universitaria que la alberga.

Referencias

1. Jara MI. La investigación en salud pública: una reflexión epistemológica desde las ciencias de la complejidad. *Rev Gerenc Polit Salud* 2009;8:32-56.
2. Cadena D. A manera de prólogo. In: Sociedad de Cirugía de Bogotá - Itinerario histórico desde el 22 de julio de 1902. Bogotá: La Sociedad; 1998:9-11.
3. Delgado G. Conceptos y metodología de la investigación histórica. *Rev Cub Salud Pub* 2010;36:9-18.
4. Scanniello JÁ. Sobre el método comparado. *Bol Hist Econ (Montevideo)* 2008;VI:18.
5. Kocka J. Comparison and beyond. *History and Theory* 2003;42:39-44.
6. Antonio Bolívar JD. Biographical-narrative Research in Iberoamerica: Areas of Development and the Current Situation. *Forum: Qualitative Social Research* 2006;7.
7. Cornejo M. El Enfoque Biográfico: Trayectorias, Desarrollos Teóricos y Perspectivas. *Psykhé* 2006;15:95-106.
8. Díaz G. El enfoque cualitativo de investigación en la salud pública contemporánea. *Rev Cub Salud Pub* 2010;36:30-7.
9. Sanz A. El método biográfico en investigación social: Potencialidades y limitaciones de las fuentes orales y los documentos personales. *Asclepio* 2005; LVII:99-115.

PRIMER ENCUENTRO DE SEMILLEROS DE INVESTIGACIÓN DE LAS FACULTADES DE MEDICINA DE COLOMBIA

Guillermo Sánchez V.MD*

El 25, 26 y 27 de julio de 2012 se llevó a cabo el *Primer Encuentro Nacional de Semilleros de Investigación de Facultades de Medicina* en las instalaciones del centro de eventos de la biblioteca Luis Ángel Arango de Bogotá DC, con la participación de 39 facultades del país. Se presentaron 219 trabajos y asistieron cerca de 1.200 asistentes entre estudiantes y docentes en los tres días del encuentro.

Contamos con la participación de conferencistas nacionales e internacionales como la doctora Martha Lucía Ospina Viceministra de Salud y los doctores Manuel Elkin Patarroyo director del Instituto Nacional de Inmunología de Colombia, Eduardo Posada presidente de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia, Arturo Juárez y José Moreno investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública de México y la investigadora Ingris Peláez del Hospital General de México. Además concurrieron docentes líderes de grupos de semilleros de las universidades Industrial de Santander, Antioquia y Unisangil, los cuales compartieron sus experiencias en la administración y orientación de la investigación en el pregrado.

Este escenario constituyó el primer espacio nacional que convocó a todas las facultades de medicina para la participación de sus estudiantes como investigadores, donde compartieron y socializaron sus productos con sus pares de otras instituciones.

Para la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y los asistentes al encuentro, este espacio logró reconocer e incentivar la generación del nuevo conocimiento por parte de los estudiantes de pregrado. Es una estrategia generadora de cultura, que ha permitido el crecimiento institucional en todo lo que compete al desarrollo de la investigación en salud como un ele-



mento indispensable en la formación de profesionales integrales. En esta forma, la FUCS logra posicionarse como una de las instituciones pioneras en el desarrollo de competencias y habilidades para la investigación en Colombia.

Se otorgaron tres reconocimientos a las mejores ponencias orales y afiches (póster), con premios que apoyan la formación académica. Los resultados de este encuentro mostraron el interés masivo de los estudiantes de medicina por la participación en este tipo de escenarios, por lo cual la FUCS ya se encuentra estructurando el próximo evento que se realizaría para las mismas fechas del próximo año y en forma permanente.

La participación de los estudiantes de la FUCS como asistentes y ponentes es motivo de orgullo, convirtiéndose en un claro compromiso con el alma mater, apoyando y participando en las actividades desarrolladas por los integrantes de todos nuestros semilleros de investigación.

La División de Investigaciones agradece a todas las directivas, personal administrativo, docentes y estudiantes, el apoyo en este evento y los invita a participar el próximo año.

* Director División de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia. division.investigaciones@fucsalud.edu.co

TRABAJOS CATEGORÍA CARTEL (póster)

1er. Premio: Universidad del Rosario. Izquierdo Y.E, Fonseca E.V, Calvo E., Amaya J, Mantilla Rubén D, Anaya J.M, Rojas A. Factores asociados al progreso radiológico de la artritis reumatoide en pacientes latinoamericanos.

2º. Premio: Universidad de Los Andes. Lemus N, Triana C, Gutiérrez L, Pedraza C, Grijalba C, Sarmiento O.L, Ramírez A, Pinzón P, Forero Y. Deficiencia de hierro durante la gestación en las mujeres colombianas; un problema de salud pública.

3er. Premio: Universidad Militar, Universidad de La Salle. Rodríguez A, Pachón D, Méndez I.A, Cabrera L.A. Leptospirosis en población de riesgo, Bogotá, Colombia.

Corporación Universitaria Rafael Núñez. Pinto D.A, Celis A.J, Alvis A, Liñan F. Asociación entre el estado nutricional y las enfermedades más frecuente en niños de 0 a 5 años de edad que asisten al centro de atención primaria La Esperanza en la ciudad de Cartagena.

Corporación Universitaria Remington. Rave L.B, Daza V.J, Arango J.C, Conocimientos básicos de los médicos generales acerca de las implicaciones de la enfermedad periodontal en embarazo.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Boada L, Pedraza O, Sánchez E, Saavedra S, Sánchez A, Montalvo C, Plata S.J, Arévalo I. Previnendo y protegiendo la cognición del adulto mayor "PPCAM": cartilla guía para el paciente con deterioro cognitivo Leve (DCL).

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Castillejo J.E, Suárez M.A, Gutiérrez J.A, Tierradentro M.K. Sepsis neonatal por *streptococcus pneumoniae*: reporte de caso.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Cortés SG. Análisis del comportamiento del examen de calidad de la educación superior (ECAES), frente al desempeño académico de los estudiantes de instrumentación quirúrgica en una IES. Bogotá, Colombia.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Mora S.L, Peña M.S, Ocampo A. Caracterización biopsicosocial de la población de adolescentes embarazadas afiliadas a Salud Total EPS-S en la ciudad de Bogotá primer semestre 2011.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Niño C.G. Estudio de costo-efectividad de buprenorfina transdérmica versus oxiconona oral y fentanilo transdérmico en el manejo del dolor crónico no oncológico en el Hospital de San José de Bogotá D.C. enero-diciembre 2010.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Picón E.S, Salgado H, Saavedra M.A. Perfil epidemiológico del servicio de urgencias según motivos de consulta del Hospital de San José centro en el período septiembre 2011 a febrero de 2012.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Preciado J.A, Jiménez H.J, Quintero J, Laza C. Experiencias y sentimientos vividos durante una gestación de alto riesgo: un estudio documental 2005-2011.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Saavedra N, Velandia S, Murcia M.C, Suarez M.A, Durán E, Uribe M.C, García D. Frecuencia de alteraciones clínicas y paraclínicas en recién nacidos con pH de gases arteriales de cordón umbilical menor o igual a 7,18 en el Hospital de San José de diciembre de 2009 a marzo de 2012.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Sánchez A, Pedraza O.L, Boada L, Sánchez E, Saavedra S, Montalvo C, Plata S.J, Arévalo I. Previnendo y protegiendo la cognición del adulto Mayor "PPCAM": Cartilla Guía para proteger las funciones intelectuales del adulto mayor sano.

Fundación Universitaria San Martín- Puerto Colombia. Tapia A, Viloria E, Camargo L, Alcocer A. Hallazgos morfológicos de aterosclerosis en cadáveres en el Instituto Colombiano de Medicina Legal.

Fundación Universitaria San Martín. Puerto Colombia. Guerrero A, De la Rosa B, Mejía G, Vargas R. Prevalencia de dispareunia y factores de riesgo asociados en mujeres de una localidad del Caribe colombiano.

Fundación Universitaria San Martín-Cali. Cifuentes A.F, Zapata H.de J. Incidencia de la mortalidad postneonatal y factores relacionados, Valle del Cauca año 2007.

Fundación Universitaria San Martín-Cali. Chávez J.B, Cubides A. Conocimientos de los cuidadores de menores de cinco años, respecto a la enfermedad respiratoria agua Santiago de Cali 2009.

Fundación Universitaria San Martín-Cali. Espinosa K, Hernández M. Factores asociados al consumo de sustancias psicoactivas en una institución educativa de Jamundí Valle. Año 2012.

Fundación Universitaria San Martín-Cali. Moreno F, Suárez R, Montoya C, Pineda M, Torres J, Hernández M. Factores sociodemográficos asociados a la violencia sexual en la ciudad de Cali, año 2009.

Fundación Universitaria San Martín-Pasto. Martínez D.A, Porras C, Gaviria A, Arboleda A.F, Patrones de riesgo y perjudiciales para el consumo de alcohol en estudiantes de medicina.

Fundación Universitaria San Martín-Pasto. Valenzuela A.M. Determinantes de adherencia al tratamiento antihipertensivo de adultos mayores a 35 años de edad.

Grupo de Investigación en Salud, Educación y Profesionalismo S.E.P. – Línea de Atención Primaria en Salud. Jr. O'Brien A.T, Trujillo E.M, Olaya C. Metaanálisis de las intervenciones organizacionales en pacientes con hipertensión arterial que emplean los principios de las ciencias de la complejidad.

U.D.C.A. Espinosa R, Pardo H.A, Rojas S. Estandarización de la amplificación de los genes XRCC1 y XRCC3 por PCR en el laboratorio de biología molecular de la U.D.C.A.

Unidad Central del Valle del Cauca. Muriel P, Gullos L, Escobar S.E, Girón K.D, Maturana K. Y, Orobio C.P. Severidad de la violencia de pareja notificada en el municipio de Guadalajara de Buga – Valle.

Universidad Autónoma de Bucaramanga. Salazar D.S, Vásquez L.E, Castro M.F, Pérez C.E, Cadena L.del P. Determinantes del inicio del consumo de tabaco en estudiantes universitarios.

Universidad Cooperativa de Colombia. Arango D, Jiménez A, Cardona J.A. Prevalencia de coinfección VIH/TB 1997-2012: Revisión sistemática.

Universidad Cooperativa de Colombia. Higueta E, Cardona J.A, Conocimientos actitudes y prácticas sobre hepatitis B en estudiantes de una Facultad de Medicina de Medellín, 2011.

Universidad Cooperativa de Colombia. Monsalve K, Marriaga A.D, Osorio A.C, Chávez F.D, García S.P, Viera W.E, Cardona J.A. Prevalencia de insomnio y somnolencia en estudiante de una facultad de medicina de Medellín y su asociación con algunas condiciones sociodemográficas y académicas, 2012.

Universidad Cooperativa de Colombia. Salinas J.J, Martínez C.M, Murillo O.J. Estudio de prevalencia de los factores de riesgo, asociados al aumento de la tensión arterial en la comunidad académica de la Universidad Cooperativa de Colombia sede Medellín.

Universidad Cooperativa de Colombia-Pasto. Vanegas L.A, Vallejo V.H, Santacruz C, Valencia K.A. Prevalencia de anemia en adolescentes de sexo femenino entre los 10 a 19 años de edad del Centro Educativo de Integración Popular del barrio Chapal de la ciudad de Pasto – 2012.

Universidad de Boyacá. Pérez I.L, Becerra K, Bustamante M, Millán C, Riveros E. El pretratamiento con alopurinol disminuye la translocación bacteriana y los atenúa los cambios morfológicos de la mucosa intestinal en un modelo Murino de isquemia-reperusión intestinal.

Universidad de Boyacá. Zambrano P, Amado P, Riveros E. Adherencia a las guías de higiene de manos en cuidado intensivo en la Clínica de Los Andes de Tunja.

Universidad de Caldas. Duque J.E, Castaño L.F, González A. Variaciones morfológicas del músculo plasmático en la población caldense (estudio in vivo sin disección).

Universidad de Cartagena. Palacio B, Rojas J. Prevalencia de período de eclampsia en Colombia. Informe preliminar.

Universidad de La Sabana. Montaña G.S, Gómez M, Páez V, Emmanuelli J, Domínguez M.T, Celis LG, Obregón M.C, Ayala J, Giratá V, Almonacid C.C. Caracterización antropométrica y de composición corporal de una población de estudiantes universitarios para el desarrollo de una cultura nutricional basada en el desarrollo de hábitos saludables.

Universidad de Los Andes, Fundación Santa Fe, Centers for Disease Control and Prevention, USA. Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Hong Kong China, Universidad de Córdoba, Secretaría de Salud. Acosta JC, Ramírez A, Díaz MP, Sarmiento O, Duperly J, Lobelo F, Rojas N, Wong T, Arango C.M, Maldonado A, Aristizabal G. Acondicionamiento cardiorespiratorio en niños y contaminación del aire por material particulado en Bogotá.

Universidad de Los Andes, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Pontificia Universidad Javeriana. Finkelsztajn E.J, Guzmán F, Cuellar A, Puerta C, González J. Incremento de la inmunogenicidad de un péptido sintético derivado de la proteína KMP-11 de *Trypanosoma cruzi*.

Universidad de Los Andes. Cárdenas L.L, Cano N, Gutiérrez C, Donado C, Duperly J. Consumo de sustancias con alto riesgo cardiovascular en deportistas universitarios de Bogotá.

Universidad de Los Andes. Durán G.A, Vargas J.C, González J.M. Efectos de la infección y antígenos solubles de *Trypanosoma cruzi* en una línea celular de astrocitos humanos.

Universidad de Nariño. Delgado D, Arteaga J, Guancha A.L. Prevalencia de exposición a pesticidas en madres de niños diagnosticados con leucemia manejados en el Hospital Los Angeles de Pasto en tratamiento durante el año 2012.

Universidad de Pamplona. Sarrazola D.M, Portilla H.C, Cabezas Z, Duran A. Concordancia inter-observador en auscultación pulmonar mediante simuladores en estudiantes de medicina de la Universidad de Pamplona.

Universidad de Santander (UNDES). Molina I, Villamizar M, Celedón J, Bermúdez M. Efecto cataléptico de inhibidores de NO muestra expresión diferencial de proteína FOS.

Universidad del Magdalena. Canova C.J, Buendía M, Acosta D, De la Hoz M, Lapeira P, González T, Ramos E. Diagnóstico situacional de la salud mental de los habitantes del barrio Las Malvinas, Santa Marta. (I Etapa – 2012-1).

Universidad del Magdalena. Cantillo K, Rico K, Alvarez L, Salazar A. Calidad y acceso al agua potable en Santa Marta como indicador de inequidad en salud.

Universidad del Magdalena. Fernández M.F, Ledesma R.L, Alvarez L, Salazar A. Comportamiento de la transmisión del dengue y su relación con los períodos secos y lluviosos en Colombia, 2008-2010.

Universidad del Rosario. Bermúdez P.A, Del Riesgo L, Salamanca A.L, Monterey P, Vélez J.L. Factores ginecoobstétricos y condiciones periparto asociadas a Hipoxia Perinatal.

Universidad del Rosario. Camargo D.A, Barrera J, Mancera S. Discapacidad y sexualidad: “una mirada desde los cuidadores y personas con discapacidad localidades Chapinero – Barrios Unidos” Bogotá – Colombia.

Universidad del Rosario. Salazar LC, Speck C, De la Cuesta J, Quintero P, Parra R, Guarín M, Zapata E, Velandia L, Carrillo D, Torralvo G, Amaya

J, Herrena C, San Vicente Z, Anaya J.M, Montoya G, Rojas A. Factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular: Experiencia a partir de la descripción de una muestra de individuos colombianos.

Universidad del Rosario. Sarmiento J.C, Amaya J, Herrera C, Espinosa J.S, Mantilla R.D, Anaya J.M, Villaraga A. Enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide en América Latina: estudio de corte transversal de una nueva cohorte de pacientes colombianos y revisión sistemática de la literatura.

Universidad del Sinú. Gandía J.A, Benjumea Y, Mangones L.M, Villacob K.P, Sánchez L, Mosquera E. Prevalencia de *Staphylococcus aureus meticilino* resistente en estudiantes de medicina de la Universidad del Sinú.

Universidad del Tolima. Muñoz R, Cabezas D.C, Echeverri N, Murcia P.A, Hernández N, Méndez G. Análisis etnográfico de historias de vida con antecedentes delictivos.

Universidad del Valle. Gómez G.S, Morales F.J, Bonilla F.J, Fandiño C.A, Santaella J, Gutiérrez M.I. Riesgo asumido por los usuarios viales vulnerables: infracciones de las normas de tránsito en una ciudad capital del suroccidente colombiano 2009.

Universidad del Valle. Mendoza D.M, Marín D.J, Rojas Ch.A, Torres J, Echandia C.A. Factores de riesgo asociados al desarrollo de asfixia perinatal.

Universidad Industrial de Santander (UIS). Rincón L, Vargas M.C, Vera A, Meléndez H, Rueda O.L. Variables pronósticas de complicaciones de eventos cardiovasculares en cirugía no cardíaca.

Universidad Industrial de Santander (UIS). Sierra J.A, Puerto J.A, García E. Uso de inmunomarcadores para la determinación del pronóstico y respuesta al tratamiento en un caso de linfoma B difuso extranodal.

Universidad Industrial de Santander. Bello A, Bolívar A, Roberto S, Rueda O. Presencia de Neurofobia en estudiantes de medicina de una universidad colombiana.

Universidad Libre Seccional Barranquilla. Jiménez S.L, Escobar L, Fontalvo M, Mendoza E. Evaluación del estado nutricional y sobrecrecimiento bacteriano intestinal en una muestra niños entre 5 y 10 años del corregimiento de Juan Mina, Atlántico.

Universidad Militar Nueva Granada. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Tapia D, Alvarez L, Mora J, Vitery S, Salamanca D. Diagnóstico fractal de disfunción cardíaca severa, dinámica fractal de la ramificación coronaria izquierda.

Universidad Militar Nueva Granada. Rodríguez J, Vitery S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Pinilla L, Mora J, Salamanca D, Perdomo N. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de dengue en Colombia.

Universidad Militar Nueva Granada. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, Alvarez L. Predicción del recuento de linfocitos CD4 en pacientes con VIH a partir del hemograma.

Universidad Militar Nueva Granada. Rodríguez J, Alvarez L, Tapia D, López F, Cardona D.M, Mora J, Acuña C, Torres V, Pineda D, Rojas N. Evaluación de la dinámica cardíaca de pacientes con arritmia con base en la teoría de la probabilidad.

Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Los Andes. Pabón A, Quintana G, Medina DL, Bacaret W, Quintana G. Experiencia en el uso de DMARDs no biológicos en un grupo de pacientes colombianos con artritis reumatoide temprana y establecida.

Universidad Simón Bolívar-Barranquilla. Maldonado J, Barraza D, Carriazo L, Castellar C, López C, Cano L.C. Factores biopsicosociales asociados a embarazos en adolescentes. Hospital Materno Infantil de Soledad 2000, enero-junio de 2011.

TRABAJOS CATEGORÍA PRESENTACIÓN ORAL

1er. Premio: *Universidad Tecnológica de Pereira (UTP).* Ochoa S.A, Moreno P.A. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes de colegios públicos de Pereira, 2011.

2º. Premio: *Universidad del Rosario.* Calixto O.J, Amaya J, Quintero O.L, Amador M.J, Herrera C, Cárdenas J, Giraldo J, Barragán C, Caro J, De San Vicente Z, Cruz P, Mantilla R.D, Rojas A, Anaya J.M. Influencia del estrato socioeconómico en enfermedades autoinmunes.

3er. Premio: *Universidad Industrial de Santander.* Fragozo M.C, Mendoza T, Vargas L.M, Zambrano N, Mendoza A, Rueda O.L. Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como variable pronóstica de morbi-mortalidad en la fase aguda (intra-hospitalaria) del infarto del miocardio.

Corporación Universitaria Remington. Cardona S, Porras C.P, Choles E, Zuluaga R, Arango J.C. Conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del uso de acetaminofén en el manejo de la fiebre y el riesgo de su toxicidad en el servicio de AIEPI de una unidad hospitalaria de segundo nivel.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Arboleda G, Archila M.P, Polo F, Segura O. Sobreexpresión de her2 por inmunohistoquímica en cáncer gástrico en el hospital de san José 2005 a 2009.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Cañón B, Hernández J.I, Diaztagle J.J, Galvis D, Galván L. Fiebre de origen desconocido. Un reto clínico. Casos Hospital de San José e Infantil de San José.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Archbold G, Gómez M, Enciso C, Rojas M, Taboada H, Segura O. Hipoperfusión en el paciente crítico diagnóstico y seguimiento mediante saturación venosa continua.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Fiorillo A.A, Rodríguez H.A, Monsalve D.J, Segura O. ¿La ligadura de la arteria circunfleja medial profunda disminuye la incidencia de transfusión en reemplazo total de cadera primario?

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Lleras J.D, Acero F.A, Pabón M.G, Aldana G.E. Alanino aminotrasferasa en pancreatitis aguda de origen biliar.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Niño C.G. Estudio de costo-efectividad de buprenorfina transdérmico versus oxicodona oral y fentanilo transdérmico en el manejo del dolor crónico no oncológico en el Hospital de San José de Bogotá D.C. enero-diciembre 2010.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Orduz J, Chacón N.P, Roza G.E, Beltrán D.F, Ospina J.C. Prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólico en la población de estudiantes de posgrado y docentes de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Segundo semestre 2010.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Orduz J, Pérez L.C, Maeche L, Prieto J, García A, Carvajal D, Corredor D, Pérez D, Camelo J, Portela A, Rivera M.A, Aristizabal M. Prevalencia de los factores cardiometabólicos en el Ministerio de la Protección Social en el marco del proyecto de organizaciones saludables. Bogotá 2011.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Velasco K. Posturas adoptadas por profesionales en instrumentación quirúrgica durante procedimientos quirúrgicos según el método OWAS en una institución de IV nivel de Bogotá en el 2012. Prueba piloto.

Fundación Universitaria San Martín. Muñoz N, Osorio J.D, Pinzón E. Conocimientos y prácticas de las mujeres frente al autoexamen de la mama en una universidad de la ciudad de Cali.

Grupo OXIGENAR. García F, Riveros E. Comparación de variables fisiológicas cardiorespiratorias durante el ejercicio entre estudiantes de medicina sedentarios y acondicionados.

Pontificia Universidad Javeriana. Figueredo M.d.C. Echeverri C.M, Conde A.C, Durango R.M, Flórez D.E, Forero J.C, Fuentes J.A, Gamarra G.D, Cadena Y, Gómez L.F. Bebidas en los ambientes escolares: marketing, publicidad, disponibilidad y precios.

Universidad Cooperativa de Colombia. Caro A, González J.M, Franco S, Mosquera J, Cardona A. Conocimientos sobre primeros auxilios en estu-

diantes de grado 10 y 11 de instituciones educativas de Medellín y Bello durante el año 2012.

Universidad de Boyacá. Castañeda A, Pérez I, Bernal T, Suescún S. Prevalencia de parasitosis intestinales y factores de riesgo asociados en escolares y adolescentes del colegio Chicamocha Kennedy I del municipio de Tuta Boyacá.

Universidad de Los Andes, Ceiba, Universidad Jorge Tadeo Lozano. Zambrano J.M, Lemoine P, Ramírez A, Ovalle J, Sarmiento O.L, Zarama R, Cordovez J.M, Pinzón J.D, Pratt M. Actividad física, transporte y salud en Bogotá: el caso de transmilenio.

Universidad de Los Andes, Fundación Santa Fe. Salazar MC, Ramírez A, Higuera D, Acosta JC, Leal D, González LV, Ríos AP, Lemus N, Sarmiento OL, Segura E, Vera JF. Actividades sedentarias y prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes: el caso de televisión y/o videojuegos.

Universidad de Los Andes, Universidad de Chile, Profamilia, Instituto Nacional de Salud. D. Leal, Ramírez A, Sarmiento O.L, Mahecha M.P, Bravo A, Pinzón P, Samper B, García S, Mosquera T, Atalah E, Ojeda G, Forero Y, Pedraza C, Grijalba C. Estado nutricional durante la gestación en las mujeres colombianas: la coexistencia del bajo peso en adolescentes y el sobrepeso en mujeres adultas.

Universidad de Los Andes. Cleves D, Sarmiento OI, Ramirez A, Garcia Mp, Campaz D, Vera Jf, Gempeler, Rodriguez M. Análisis multivariado de factores asociados con discordancia en la autopercepción de la imagen corporal en la población adolescente colombiana.

Universidad de los Andes. Donado C, García M.P, Duperly J. Riesgo cardiovascular asociado al ejercicio en corredores aficionados de una carrera recreativa en Bogotá.

Universidad del Magdalena. Suárez Y, Rodríguez U. Inteligencia emocional e ideación suicida en estudiantes de psicología de una universidad pública del caribe colombiano.

Universidad Industrial de Santander. Guarín S.K, Chaves M, Arenas L.K, Pinilla N, Rueda O.L. Variables predictoras del desempeño del médico general colombiano en el primer examen nacional de conocimientos en electrocardiografía.

Universidad Industrial de Santander. Meza L, Calvo L, Muñoz D. R, Vargas C.López E, Delgado M, Morillo C.A, Rueda O.L. Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con infarto del miocardio: revisión sistemática de estudios observacionales – Meta – Análisis.

Universidad Militar Nueva Granada. Holguin D.F, Méndez I.A, Pachón D.P, Africano J.F, González I.M, Rojas N.A. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en individuos sanos.

Universidad Militar Nueva Granada. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Arnold Y, Alvarez L, Bernal P, Mora J, Soracipa Y, Rojas N, Pineda D. Dinámica de la epidemia del dengue en Colombia. Predicciones de la trayectoria de la epidemia.

Universidad Simón Bolívar-Barranquilla. Behaine A, Brunal S, Acosta C, Figueroa G, De La Torre W. Estado nutricional de los niños de 1 a 12 años que asisten a comedores de los C.A.M.I.N.O (sur occidente, Las Américas, Ciudadela Metropolitana) de la ciudad de Barranquilla en el segundo período del año 2011.

Universidad Simón Bolívar-Barranquilla. Macías K, Beleño E, Baquero W, Rueda M, Ospino W, Rubio L.D. Prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas en la población escolarizada de 10-20 años de edad, en el distrito de Barranquilla en el año 2011.

Universidad Tecnológica de Pereira. Buitrago J, Sánchez J.C, Guerra Alvaro, García S.V, Lucumi L.J, Romero C.R. Evaluación del cambio de actitud después de una intervención pedagógica lúdica sobre donación y trasplante de órganos en la comunidad de Risaralda-Colombia.

Universidad Tecnológica de Pereira. Echeverri L.F, Londoño M.J, Ochoa S.A, Romero C.R, Ruiz J.O. Impacto de un programa de terapia del humor en la unidad pediátrica del Hospital San Jorge de Pereira.

Astrid Angélica Amézquita H.



✧ 16 de enero de 1983

† 9 de septiembre de 2012

“Ángel” Angélica Amézquita.

Hija, alumna, compañera, sinónimo de consagración. Estudiante destacada, inteligente, honesta, de claridad mental y conceptual. Hija ejemplar, educada para ser libre. A quién se le otorgó permiso de salir joven de casa y regresa con la meta cumplida.

Donde se sembró confianza y se cosechó madurez.

Alegre en la alegría

Seria en el compromiso

Amplia en el compartir

Rígida en el actuar

Suave en el trato.

La temporalidad de tu cuerpo nos ha dejado, su energía sigue con nosotros acompañándonos.

Mis deseos:

1. Para sus compañeros y profesores: alegría.

Esa de haber podido compartir sus mejores años, los de estudiante, los de sus logros, aquellos de informalidad y amistad sincera.

2. Al equipo médico:

Amor incondicional a su profesión

Valor y sabiduría para aceptarnos como instrumentos de Dios.

3. A sus padres:

Esperanza y fe.

Esperanza de una nueva vida

Esperanza de la unión de las almas

Fe en que si es posible lograrlo

Fe en que podremos compartirlo.

Somos uno

Somos uno con todo

Somos uno con Dios.

Luis Eduardo Reyes MD

Jefe del Servicio de Anestesiología, Hospital de San José