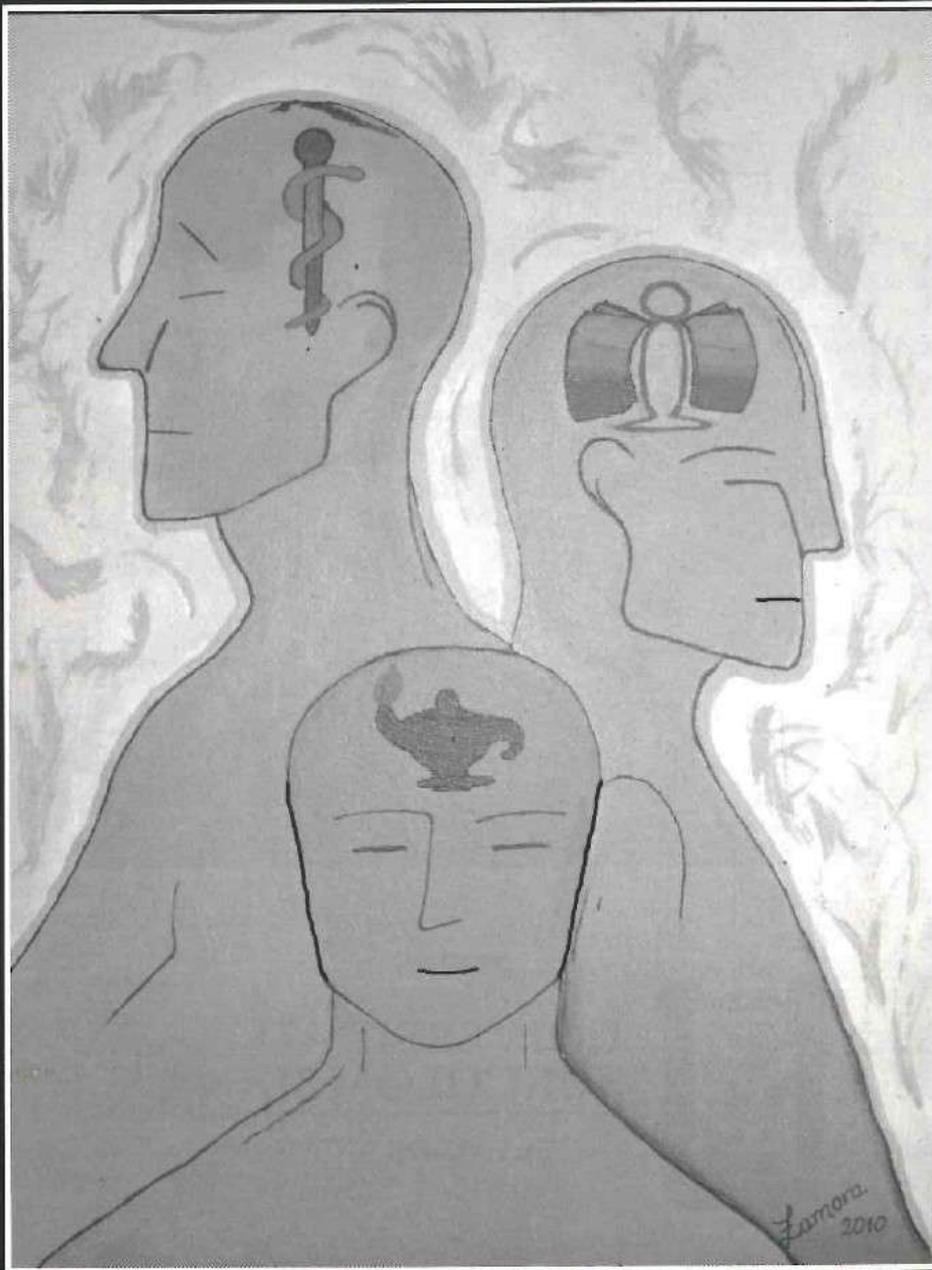


# RFS

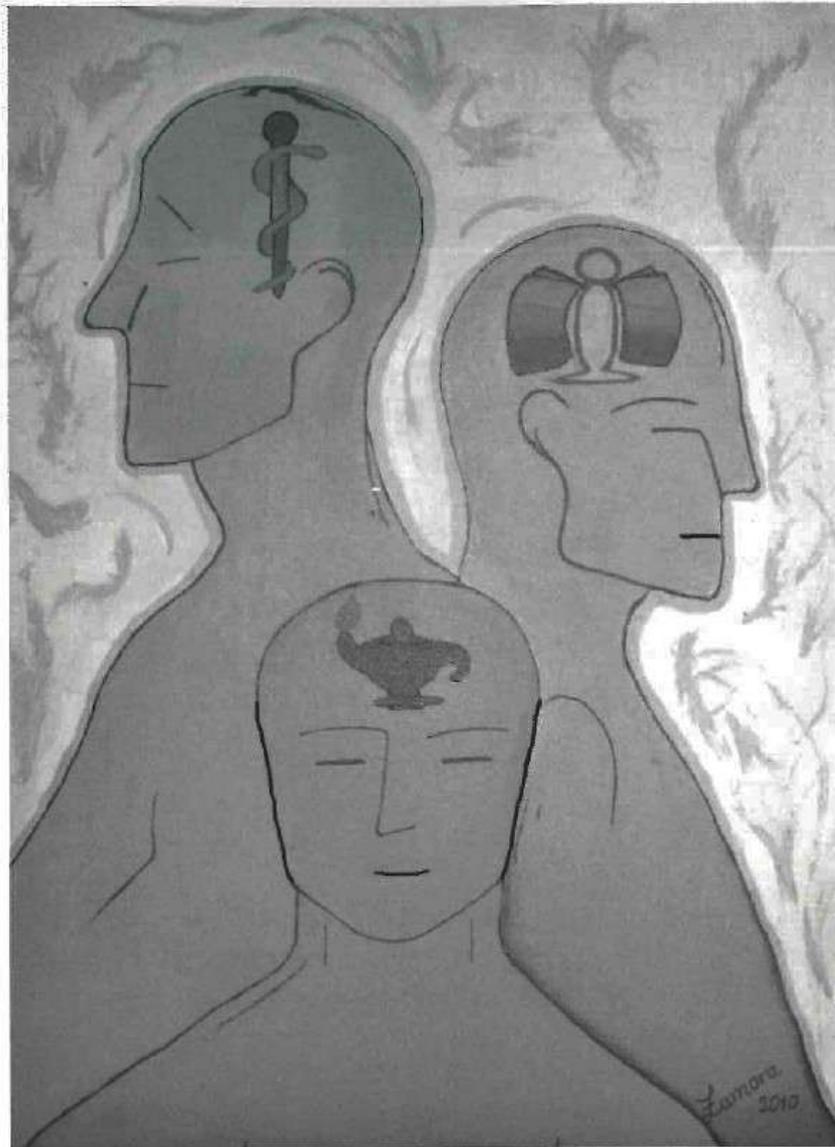
REVISTA FACULTAD DE SALUD

VOLUMEN 2 | Nro. 1 | Enero-Junio 2010



UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD



**UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA**

FACULTAD DE SALUD



UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA

## CUERPO DIRECTIVO

**Fabio Lozada Pérez**  
Rector

**Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez**  
Vicerrector Académico

**Julio Hernán Zambrano Cruz**  
Vicerrector Administrativo

**Nelson Ernesto López Jiménez**  
Vicerrector de Investigación

## FACULTAD DE SALUD

**Héctor Hernán Zamora Caicedo**  
Decano

**Nicolás Arturo Núñez Gómez**  
Secretario Académico

**Raquel Medina Rivas**  
Secretaria Administrativa

**Alix Yaneth Perdomo Romero**  
Jefe programa de Enfermería

**Dolly Castro Betancourt**  
Jefe programa de Medicina

**Mario Eduardo Clavijo Bolívar**  
Jefe programa de Psicología

### COMITÉ CIENTÍFICO

**Andrés Rubiano Escobar**  
Departamento de Ciencias Clínicas.  
Universidad Surcolombiana

**Dagoberto Santofimio Sierra**  
Departamento de Epidemiología.  
Hospital Hernando Moncaleano Perdomo

**Gustavo Adolfo Vallejo**  
Departamento de Biología, Facultad de Ciencias.  
Universidad del Tolima

**Heloisa Helena Mithie Della Colleta**  
Instituto de Ciências Biológicas.  
Universidade Federal de Minas Gerais,  
Belo Horizonte, MG - Brasil

**Paola Andrea Tejada**  
Hospital Hernando Moncaleano Perdomo

**Zoraida Amable Ambros**  
Centro de Estudio de salud y Bienestar Humano.  
Universidad de la Habana,  
Habana, Cuba

### COMITÉ EDITORIAL

**Manuel García Florez**  
Coordinador - Editor

**Adriana Zamora Suarez**  
Departamento de Ciencias Clínicas.  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Carlos Fernando Narváez**  
Departamento de Ciencias Básicas,  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Fabio Alexander Salazar Pineros**  
Departamento de Psicología,  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Nancy Cerón Solarte**  
Departamento de Enfermería,  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Pedro León Reyes Gaspar**  
Departamento de Medicina Social y Preventiva.  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Yivi Salazar Parra**  
Coordinación de Proyección Social y Preventiva.  
Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva

**Giovanni Durán**  
Corrector de Inglés

**María Tamayo Urrea**  
Asistente Editorial

**Foto de la portada:**  
Título: Triada de la salud.  
Autora: Adriana Zamora Suárez. Técnica: Acuarela

Armada digital e impresión  
**Editora Guadalupe S.A. - Bogotá**  
ediguada@yahoo.es

## **EVALUADORES INVITADOS PARA EL VOLUMEN 2**

**Alicia Isabel Carranza**  
**Andrés Felipe Aristizábal**  
**Andrés Felipe Florez Rivera**  
**Andrés Rubiano**  
**Diego Salinas**  
**Edilberto Suaza**  
**Gladys Lozano**  
**Gustavo Portela**  
**Jairo Rodríguez Rodríguez**  
**Jormán Tejada**  
**Luz Stella Rodríguez**  
**Maddi Buitrago De Artunduaga**  
**María Eugenia Rua**  
**Maurix Rojas**  
**Orlando Mosquera Villareal**  
**Sandra Olaya**  
**Santiago Ángel Botero**  
**Víctor Molano**  
**Wilmer Ramos**

Los conceptos emitidos son responsabilidad de los autores y no compromete el criterio de los editores o de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

La Revista es una publicación oficial de carácter científico de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana y su finalidad es divulgar el conocimiento generado por la actividad de investigación formativa y científica de la comunidad académica y científica del país.

Ninguna publicación, nacional o foránea, podrá usar, reproducir o traducir sus artículos o resúmenes, sin la autorización previa del editor.

# TABLA DE CONTENIDO

## Editorial

- Manuel García Flórez ..... 7
- Frecuencias de HLA-A, B Y DRB1 en una población de Huila-Colombia**  
*HLA-A, B and DRB1 frequencies in a population of Huila-Colombia*  
Sandra Bermeo, María Teresa Guerra, Henry Ostos Alfonso ..... 9
- Pattern of serum cytokines in children with dengue hemorrhagic fever in Neiva, Colombia**  
*Patrón de citoquinas en niños con dengue hemorrágico en Neiva, Colombia*  
Doris M. Salgado, Marisol Garzón, Rocío Vega, Cesar Panqueba, Carlos F. Narváez, Jairo A. Rodríguez ..... 21
- Lidocaína endovenosa en prevención de hipertensión arterial y taquicardia en pacientes intubados adultos ASA I y II bajo anestesia general**  
*Intravenous lidocaine in high blood pressure and tachycardia prevention in intubated adult patients ASA I and II under general anesthesia*  
Daniel Rivera Tocancipá, Luis Edilson Parra Silva ..... 31
- Factores relacionados con adherencia a un programa de rehabilitación**  
*Factors related to adherence to a rehabilitation program*  
Yahira Rossini Guzmán S., Olga Lucía Estrada Z., Paola Andrea Tejada M., Osvaldo Crespo ..... 39
- Evaluación de los atributos del sistema de vigilancia en salud pública en el Departamento del Huila durante el 2008**  
*Evaluation of the surveillance system attributes in public health in the Department of Huila in 2008*  
Claribel Arias Peña, Angélica Díaz, Isaías Andrade ..... 51
- Intoxicaciones agudas en el Hospital Universitario de Neiva, Colombia, entre el 2005 y el 2010**  
*Acute poisoning at University Hospital in Neiva, Colombia from 2005 to 2010*  
Adriana Zamora, Dagoberto Santofimio ..... 59
- Prevalencia de la infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes con HIV/SIDA**  
*Prevalence of acquired urinary infection in patients with HIV/AIDS*  
Andrés Yepes, Emerson Ávila, Henry Carreño, Julián Barreto, Imer Yecid Currea, Eliana Sofia Chaves, Orlando Montero García ..... 71

**Prevalencia de salmonelosis en avícolas tecnificadas de postura del Departamento del Huila**

*Prevalence of salmonellosis on modernized poultry laying farms in the Department of Huila*

William Perdomo Flórez, Fernando Ortiz Rivera, Yeny Aracelly Núñez Rosero, Dolly Castro Betancourth .....

77

**Síndrome neuroléptico maligno**

*Neuroleptic malignant syndrome*

Luis Alfonso Laverde Gaona .....

85

**Paciente con infarto agudo de miocardio secundario a enfermedad coronaria por ectasia y flujos lentos**

*Patient with acute myocardial infarction secondary to coronary disease by ectasy and slow flows*

Luis Fernando Durán, Nataly Bedoya Trujillo .....

91

# EDITORIAL

La tercera entrega de la Revista Facultad de Salud se destaca por la conveniencia y pluralidad de temas abordados. Se exponen adelantos de investigación en ciencias básicas, en ciencias clínicas, se actualizan temas y se abre espacio para la presentación de casos clínicos, con todo esto se crea un escenario para el acercamiento de diferentes áreas en búsqueda de la integración del conocimiento.

En este número reconocemos la valiosa participación de los miembros salientes del comité científico y damos la bienvenida a los nuevos integrantes: doctores, Paola Andrea Tejada y Dagoberto Santofimio Sierra del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, doctor Gustavo Adolfo Vallejo del Departamento de Biología de la Universidad del Tolima y la doctora Heloisa Helena Della Colleta, adscrita al Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad Federal de Minas Gerais de Brasil. Su inclusión en el comité se fundamenta en su gran experiencia académica y logros científicos, sin duda ellos contribuirán con el fortalecimiento de nuestra joven publicación.

Hoy entregamos a nuestros lectores un total de 10 artículos: se muestra por primera vez la descripción genética del sistema HLA en la población del sur de Colombia, información que puede convertirse en herramienta valiosa para aplicaciones en áreas como antropología, genética e inmunología, entre otras. También es abordada, la patogénesis de la fiebre dengue hemorrágico, cabe recordar que el departamento del Huila es uno de los más afectados del país por esta dolencia, los autores revelan el comportamiento de las citoquinas durante la evolución de la enfermedad, se analiza este proceso en infantes, población más vulnerable.

Dentro del contexto clínico se presenta un estudio que busca nuevos protocolos para atenuar efectos potencialmente riesgosos, durante el periodo de intubación, en pacientes adultos que son sometidos a anestesia general, como el aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial. También mostramos, los diferentes factores que afectan la adherencia de pacientes a los programas de rehabilitación integral, en donde se analizan las principales dificultades y se proponen alternativas para su correcto direccionamiento.

Como aporte al conocimiento de la nefrología, se estudian las complicaciones asociadas a infecciones por SIDA que pueden llevar a disfunción renal producto de alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas.

Como contribución al área de Epidemiología, Arias y colaboradores, en su investigación presentan la efectividad del sistema de vigilancia en salud pública del departamento del Huila lo que podrá orientar diferentes políticas de salud en la región. También aportan en este campo Zamora y Santofimio, que enseñan el comportamiento de las intoxicaciones en el medio, mostrando un tendencial aumento de las intoxicaciones de tipo voluntario. De igual manera encontraremos un estudio sobre la prevalencia de la bacteria *Salmonella* en granjas avícolas, el autor muestra resultados importantes y hace un llamado hacia la modernización de las metodologías de diagnóstico que actualmente maneja el departamento.

Como actualización esta la revisión de síndrome neuroléptico maligno, a pesar de su baja prevalencia es una enfermedad relevante debido a la dificultad de su diagnóstico, se actualizan sus tratamientos y se aborda su importancia. Al finalizar, se incluye el reporte de caso de Duran y Bedoya un paciente que presentó un infarto agudo de miocardio secundario a enfermedad coronaria por ectasia y flujos lentos.

Esperamos que nuestros lectores reconozcan la calidad de los trabajos aquí publicados, agradecemos la ardua labor de autores y revisores, reconocemos en ellos pilares fundamentales para la rápida consolidación de nuestra publicación.

**Manuel García Flórez, PhD**  
Coordinador  
Comité Editorial

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Sandra Bermeo\*‡, María Teresa Guerra\*, Henry Ostos Alfonso\*\**

# FRECUENCIAS DE HLA-A, B Y DRB1 EN UNA POBLACIÓN DE HUILA-COLOMBIA

*HLA-A, B and DRB1 frequencies in a population of Huila-Colombia*

*Fecha de recibido: 5 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 29 de abril de 2010*

**Resumen.** Realizar la descripción genética (frecuencias génicas [FG], genotípicas y haplotípicas) del sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) en una población resulta de gran relevancia porque este conocimiento tiene implicaciones en áreas de la ciencia como en la antropología (migración, mestizaje, etc.), los trasplantes, transfusión de plaquetas, genética de las enfermedades, genética forense, desarrollo de vacunas de nueva generación, entre otras. Al finalizar una investigación en la que se determinan las frecuencias génicas o de otro tipo, éstas se deben comparar con las frecuencias estimadas previamente para la población local general, pero en muchos casos, como lo es en la población del sur de Colombia, estos datos no existen.

El significado que la caracterización poblacional tenga desde el punto de vista funcional y/o práctico depende de la perspectiva investigativa desde la cual se aborde; no obstante, resulta obligatorio iniciar la descripción de las frecuencias genéticas de la población, porque esta base de datos será de mucha utilidad en futuras investigaciones y permitirá hacer posteriores inferencias tras los hallazgos, sobre el comportamiento de las enfermedades a lo largo de la historia en la región.

El objetivo de esta investigación fue determinar las FG, genotípicas y haplotípicas de tres sistemas del comple-

jo HLA, previamente tipificados mediante reacción en cadena de la polimerasa, empleando cebadores de secuencia específica (PCR-SSP). Las FG HLA-A, B y DRB1 más frecuentes (>10%) fueron: A\*24 (22%), A\*02 (17%), B\*35 (15%), B\*44 (10%), DRB1\*04 (18%) y DRB1\*13 (11%). Todas ellas corresponden a los alelos más frecuentes reportados en poblaciones colombianas y latinoamericanas.

**Palabras clave:** antígeno leucocitario humano (hla de sus siglas en inglés), complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), frecuencias génicas (fg), reacción en cadena de la polimerasa con cebadores de secuencia específica (PCR-SSP de sus siglas en inglés).

**Abstract.** The performance of genetic description (gene frequencies (GF), genotype and haplotype) of the HLA (Human Leukocyte Antigen) system in a population, is of great importance because this knowledge has implications in areas of science and in anthropology (migration, miscegenation, etc.), transplantation, transfusion of platelets, genetic diseases, forensic genetics, development of new generation vaccines, among others. Completion of an investigation in determining gene frequencies or other, they should be compared with frequencies previously estimated for the general local population, but in many cases, as it is in South Colombian population, these data does not exist.

‡ Correspondencia: bermeos@hotmail.com, Fax: 578-8722162, Calle 9 # 14-03, Laboratorio de Medicina Genómica, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

\* Investigador Asociado, Profesor catedrático.

\*\* Profesor Titular, Facultad de Salud, Coordinador Laboratorio de Medicina Genómica, Universidad Surcolombiana.

The population characterization meaning from the functional and / or practical point of view depends on the research perspective from which it is addressed; however, it is compulsory to initiate the description of the population gene frequencies, since this data base will be very useful in further research and will allow to make later inferences after the findings about the behavior of the disease throughout history in the region.

The objective of this research was to determine the FG, genotype and haplotype of 3 sets of HLA complex, previously established by Polymerase Chain Reaction, with the use of specific sequence primers (PCR-SSP). The FG HLA-A, B and DRB1 most frequent (> 10%) were A\*24 (22%), A\*02 (17%), B\*35 (15%), B\*44 (10%) DRB1\*04 (18%) and DRB1\*13 (11%). All of them correspond to the most frequent alleles reported in Colombian and Latin American populations.

**Key words:** Human Leukocyte Antigen (HLA), Major Histocompatibility Complex (MHC), Gene Frequencies (GF), Polymerase Chain Reaction with Specific Sequence-Primers (PCR-SSP).

## INTRODUCCIÓN

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) se localiza en 6p21 y es considerado la familia de genes humanos más polimórfica (más de 200 genes, 4.556 alelos HLA a la fecha)<sup>(1)</sup>, (Figura 1). Los haplotipos se heredan completos de forma mendeliana y se expresan de forma codominante, con frecuencias y distribuciones

que varían significativamente en los diferentes grupos étnicos<sup>(2)</sup>. Se cree que surgió como resultado de la presión que ejerció la evolución sobre los genomas, luego de requerirse gran variedad de moléculas especializadas en el reconocimiento y la presentación antigénica<sup>(2)</sup>, como primer paso en la activación de la respuesta inmune específica; debido a esta característica es un marcador molecular muy informativo.

Con la introducción de herramientas en biología molecular se dilucidó la secuencia de muchos tipos y subtipos de moléculas del sistema HLA, que antes no podían diferenciarse mediante serología o fueron tipificados erróneamente. Hasta el inicio de la década de los noventa este sistema tuvo gran auge en la antropología forense ya que era usado como marcador genético en las pruebas de filiación<sup>(2)</sup>; posteriormente fue reemplazado por otro tipo de marcador muy informativo como los STR (Short Tandem Repeat) y últimamente por los SNP (Single Nucleotide Polymorphisms).

El esclarecimiento de la función del sistema HLA como regulador del sistema inmune en la presentación y reconocimiento antigénico, dentro del grupo de moléculas codificadas por el CMH (Figura 2), y la determinación de su elevado polimorfismo, han sido las principales razones por las cuales ha aumentado el interés en realizar la descripción antigénica y el cálculo

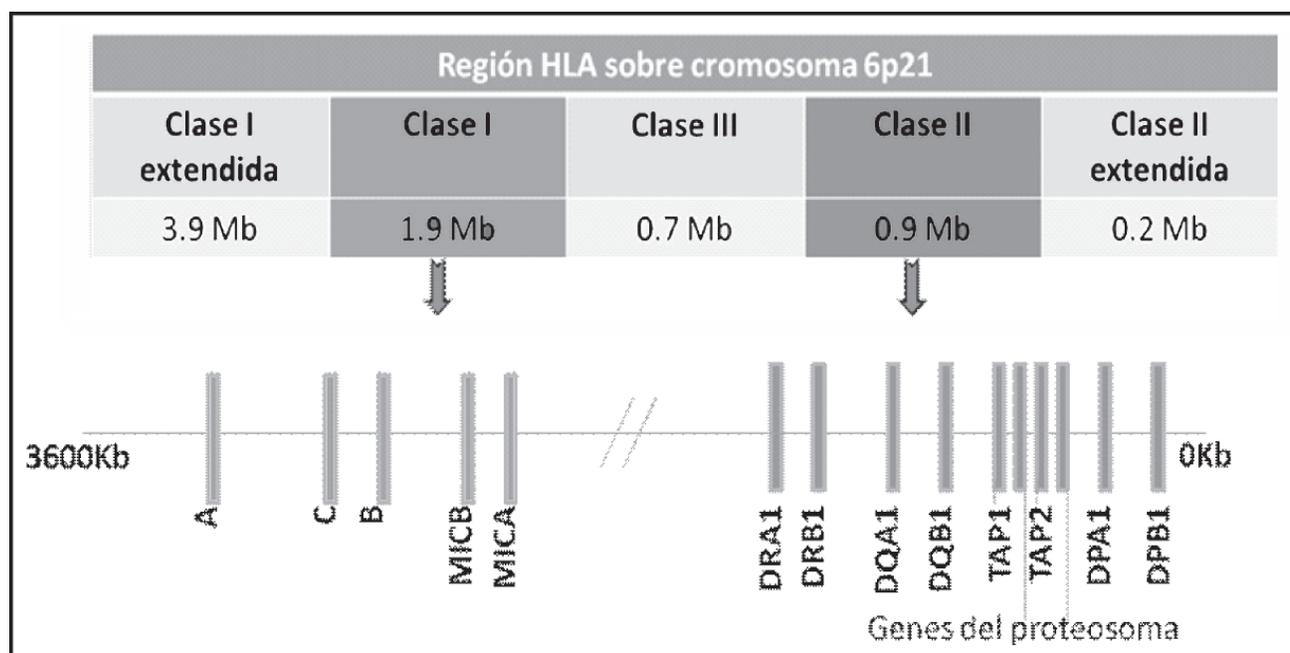
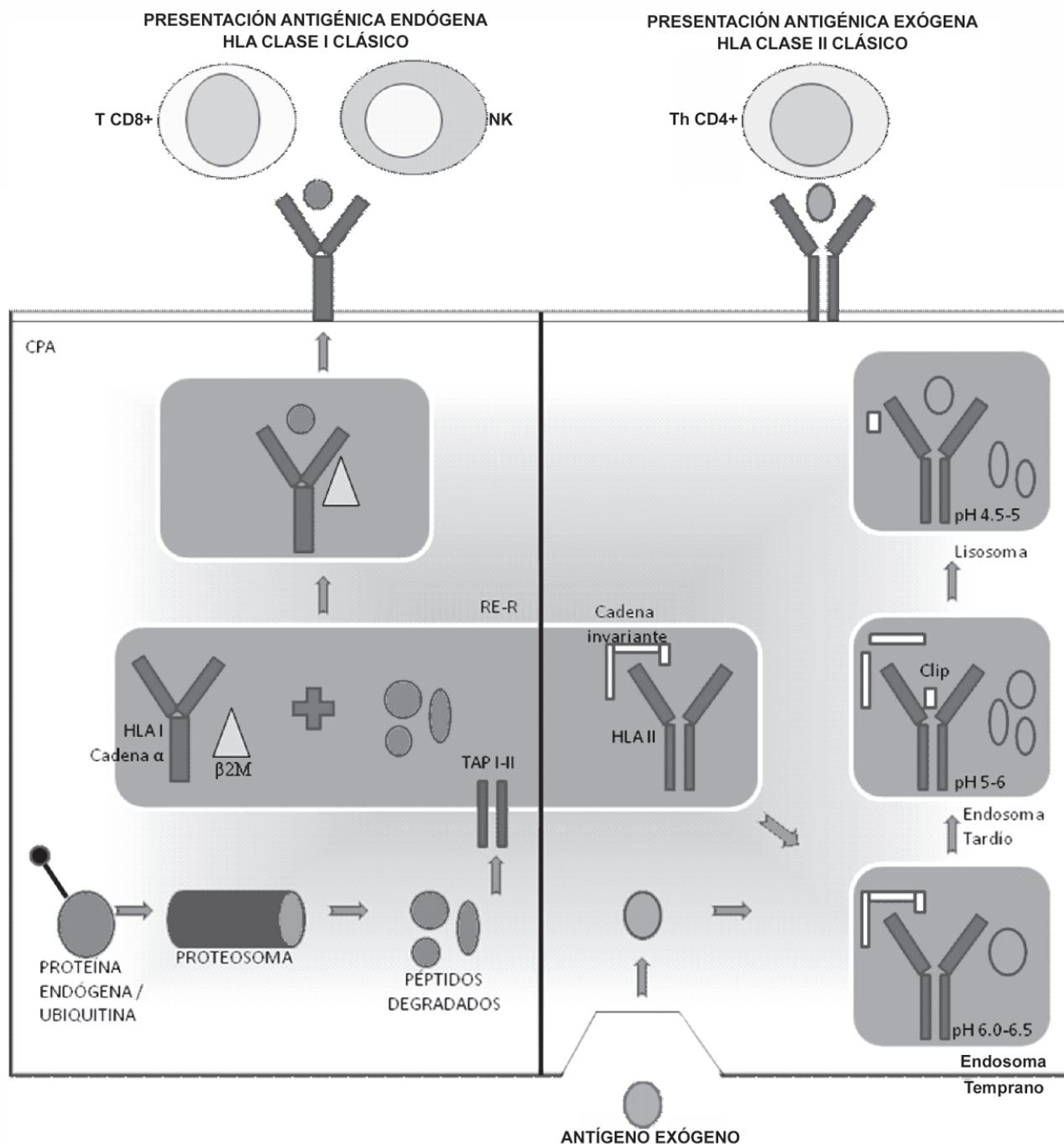


Figura 1. Organización de la superfamilia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).



**Figura 2.** Moléculas HLA clase I y II, mecanismos y vías de presentación de antígenos.

lo de frecuencias de este sistema en muchas poblaciones, tras lo cual se ha determinado repetidamente un marcado desequilibrio de ligamiento<sup>(3)</sup>.

La descripción de los antígenos codificados por el sistema genético HLA de un individuo tiene en la actualidad y en nuestro medio gran importancia en la práctica de trasplantes de órgano como riñón, hígado, corazón, pulmón, visceral, etc., y

se realizan de forma rutinaria en los laboratorios de inmunogenética mediante técnicas de baja, media y alta resolución<sup>(4)</sup>. Esta información resulta muy útil en la búsqueda de donantes de órgano, ya que se puede estimar la probabilidad de hallar un donante compatible cuando se conocen las frecuencias alélicas y haplotípicas en la población. En el trasplante de órganos sólidos, sólo aquellos pacientes con frecuencias alélicas relativamente altas tienen mayor posibilidad de hallar

un donante no relacionado<sup>(5)</sup>. En el trasplante de médula ósea se requiere de un donante con compatibilidad máxima, el cual sólo puede ser encontrado empleando registros internacionales de donantes de médula<sup>(6)</sup>. Con los resultados de las frecuencias génicas estimadas para una población particular, se puede asesorar a estos pacientes sobre la probabilidad real de encontrar o no, donantes compatibles<sup>(5-7)</sup>.

Las frecuencias génicas y haplotípicas proporcionan una invaluable información acerca de la composición genética y el comportamiento de los genes en la población; dicha información resulta útil en estudios antropológicos que permiten inferir acerca del origen de la población y/o posibles mezclas con otras poblaciones<sup>(2,8)</sup>, se relaciona con fenómenos de predisposición genética<sup>(9)</sup> (es decir ciertas enfermedades, especialmente las autoinmunes, ocurren con mayor frecuencia en individuos con ciertos alelos HLA) o resistencia a diversos padecimientos<sup>(10)</sup> y con el entendimiento de los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de las enfermedades.

La caracterización y la distribución de los genes HLA en la población huilense son totalmente desconocidas por lo que esta descripción constituye el primer acercamiento y fue el principal objetivo de este trabajo.

## ASOCIACIONES HLA-ENFERMEDAD

La acción aunada de múltiples genes, especialmente del sistema HLA y de factores ambientales, entre otros, puede influir en el desarrollo de un grupo de patologías denominado multifactorial, ya que no siguen un patrón clásico de herencia mendeliana. La búsqueda de información para dilucidar los mecanismos moleculares etiopatogénicos de las enfermedades multifactoriales, y entre ellas especialmente las enfermedades autoinmunes, tiene gran auge en la actualidad ya que permite determinar la presencia de marcadores de riesgo ligados a la susceptibilidad de padecer la enfermedad y el hallazgo de un posible blanco terapéutico<sup>(9)</sup>. El estudio del sistema HLA como marcador polimórfico en el rastreo de genes candidatos, en diversas entidades autoinmunes, ha sido limitado a algunas poblaciones, y los resultados han sido algunas veces no concluyentes; además, no pueden ser extrapolados a otras poblaciones, ya que las frecuencias varían de manera importante entre regiones.

En la mayoría de las enfermedades autoinmunes es característica la expresión de moléculas HLA clase II sobre la superficie de células que normalmente no expresan ese tipo de moléculas, por lo que pueden "parecer" antigénicamente extrañas, lo cual produce su reconocimiento y rechazo por parte de las células asesinas naturales<sup>(9)</sup>.

No obstante, se realizan en la actualidad meta-análisis con ayuda de la epidemiología genética, que facilitan una extensa búsqueda de genes candidatos con el fin de obtener datos concluyentes y así poder hacer un diagnóstico oportuno de la susceptibilidad que tienen los individuos de padecer enfermedades o predecir su curso. Entre las patologías más estudiadas se encuentran: la artritis reumatoide<sup>(9,11-14)</sup> (AR), AR idiopática juvenil, leucemia<sup>(15-17)</sup>, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>(10)</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>(18)</sup>, espondilitis anquilosante<sup>(19)</sup>, psoriasis (primera asociación HLA descrita en 1972 PSOR2 17q25), lupus, cáncer de pulmón, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple<sup>(20)</sup>, diabetes tipo I y II<sup>(21,22)</sup>, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, etc. Mencionamos aquí dos de las más estudiadas y estrechamente relacionadas con moléculas HLA, con la finalidad de ser el punto de partida en futuras investigaciones en el Laboratorio de Medicina Genómica de la Universidad Surcolombiana.

La artritis reumatoide (OMIM 180300) es una enfermedad autoinmune, crónica, poligénica y representa una de las asociaciones HLA/enfermedad más estudiada, especialmente con las moléculas clase II HLA-DRB1. Varios estudios señalan asociaciones contundentes a cierto tipo de moléculas HLA; por ejemplo, en América Latina se encuentran con frecuencias altas y semejantes los alelos DRB1\*04:04 y FNT 308A; sin embargo, estos datos no coinciden cuando se buscan en otras poblaciones, causado probablemente por la acción de algunas variables como el tamaño de la muestra, la técnica usada, la heterogeneidad genética y los errores de tipificación o de análisis estadístico<sup>(12)</sup>. Varios grupos de investigación han realizado mapeos genéticos en búsqueda de loci representativos y sustentan que la región HLA es la principal región con marcada evidencia de ligamiento en esta enfermedad.

La espondilitis anquilosante (OMIM 106300) es una condición reumatológica inflamatoria crónica que afecta principalmente la espina y las articulaciones sacroiliacas. Ha sido casi por 40 años

la entidad genética con la más fuerte y evidente asociación con un marcador molecular que está presente en más del 90% de casos. Las moléculas B\*27:01, B\*27:04 y B\*27:05 están asociadas con predisposición; por el contrario, las moléculas B\*27:06 y B\*27:09 parecen ofrecer protección<sup>(19)</sup>. De aquí la importancia de hacer tipificaciones de alta resolución, al nivel de cuatro dígitos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes fueron atendidos en el Laboratorio de Medicina Genómica de la Universidad Surcolombiana (Neiva-Huila), de abril de 2008 a diciembre de 2009; son en su gran mayoría pacientes que están o estuvieron en lista de espera para trasplante de riñón; provienen principalmente de la ciudad de Neiva, pero no han sido categorizados en el momento del análisis por sexo, edad, procedencia, ni enfermedad de base. En ningún caso se hizo estudio familiar, por lo cual no es posible asumir o confirmar los posibles casos de homocigosis.

Se tomó a 200 individuos no relacionados una muestra de sangre periférica anticoagulada con EDTA de la cual se extrajo ADN genómico, empleando el kit Taq DNA Polymerase Recombinant (Fermentas, Glen Burnie, MD, EUA). Se verificó la concentración mediante la emisión de fluorescencia en el fluorómetro QUBIT (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA), y la calidad del ADN mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,2%. La caracterización genómica se hizo mediante amplificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa, empleando primer específico (PCR-SSP) con los kit All Set Gold HLA ABDR SSP (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) y ABDR SSPTRAY (Biotest, Rockaway, NJ, EUA), los cuales incluyen la mezcla de reacción lista y se le debe adicionar 100 ng de ADN y 0,3U de ADN polimerasa; el programa de amplificado es el propuesto por cada casa comercial y se realizó en un termociclador PTC-100 (MJ Research, South San Francisco, CA, EUA). El producto de PCR se confirmó mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2% preparado en TBE 1X y corrido a 135V por 10 min en una cámara de electroforesis Gel XL Ultra V-2 (Labnet, Woodbridge, NJ, EUA); la tinción de los geles se hizo con EnVISION (Amresco, Solon, OH, EUA). La tipificación final se hizo de forma manual y con ayuda del software SSP-UniMatch 4.0 y el HLA-SSP Typing 1.1. Los datos obtenidos fueron tabulados y analizados con ayuda del programa GDA 1.1<sup>(23)</sup> y Arlequin 3.0<sup>(24)</sup>.

## RESULTADOS

Los pozos que presentaron amplificación positiva obtenida tras la electroforesis fueron ingresados en los programas Biotest HLA SSP Typing 1.1 y SSPUniMatch 4.0. En los casos en negativos para la tipificación con este método, se realizaron de forma manual empleando los formularios distribuidos por la casa comercial para tal fin. Además, se hizo necesario revisar las frecuencias del sistema previamente reportadas y en que se haya empleado la misma metodología, en Colombia<sup>(25-27)</sup>, Latinoamérica<sup>(28-38)</sup> y el mundo<sup>(39-43)</sup>, y revisar el diccionario internacional de nomenclatura HLA que tiene como última fecha de actualización abril de 2010<sup>(44)</sup>. Los resultados de las tipificaciones fueron ajustados al nivel de dos dígitos, de acuerdo con la metodología empleada (PCR-SSP), luego fueron tabulados y colocados en los formatos de lectura compatibles con los diferentes software de análisis estadísticos empleados.

Se obtuvieron 21 diferentes alelos A, 28 B y 13 DRB1, se estimaron las frecuencias alélicas o génicas mediante la estimación de máxima verosimilitud (Tabla 1). De igual forma, se obtuvieron las frecuencias genotípicas de un total de 69 diferentes genotipos A, 95 B y 67 DRB1, y se tabularon aquellas con frecuencias mayores a 1,9% (Tabla 2 y Figura 3). Las frecuencias haplotípicas al nivel de dos alelos fueron calculadas con el algoritmo de máxima probabilidad o expectación (EM) versión zipper, ya que no son estimadas como el producto de las frecuencias alélicas, porque se debe asumir que hay equilibrio de ligamiento; el DL o significancia de asociación entre todos los pares de loci se halló empleando una tabla de contingencia de 2x2 mediante la fórmula  $D = p_{ij} - p_i p_j$ ; el DL corregido o normalizado se calculó teniendo en cuenta el máximo grado de desequilibrio y las frecuencias alélicas, y finalmente el estimativo de chi cuadrado  $\chi^2$ , empleando un test análogo a la prueba exacta de Fisher sobre una tabla de contingencia de 2x2, usando una versión modificada de la cadena de Markov (Tabla 3).

La heterocigosis esperada (He) por locus, la cual se presenta como un estimativo calculado al multiplicar la heterocigosidad esperada de la muestra  $(1 - \sum_v p_v^2)$  por el factor  $(2n)/(2n-1)$ , la heterocigosis observada (Ho), y el estadístico Fis, índice de fijación "f" de Fisher o coeficiente de endogamia, con el programa GDA<sup>(23)</sup> (Tabla 4).

**Tabla 1.** Frecuencias alélicas del sistema HLA-A, B y DRB1.

A	Fr	B	Fr	DRB1	Fr
1	6,8182	7	5,8442	1	12,6623
2	17,2078	8	3,5714	3	4,5455
3	5,5195	13	0,974	4	18,5065
11	7,7922	14	6,8182	7	10,0649
23	4,5455	15	6,1688	8	5,1948
24	22,0779	18	3,2468	9	2,9221
25	1,6234	27	4,5455	10	1,9481
26	1,2987	35	15,5844	11	8,1169
29	7,4675	37	0,3247	12	2,9221
30	4,2208	38	2,9221	13	11,3636
31	3,5714	39	3,8961	14	9,4156
32	3,5714	40	7,7922	15	8,1169
33	3,8961	41	3,5714	16	4,2208
34	1,6234	44	10,3896		
36	2,5974	45	1,2987		
43	0,3247	48	3,5714		
66	0,974	49	0,6494		
68	3,5714	50	2,2727		
69	0,3247	51	7,7922		
74	0,6494	52	1,6234		
80	0,3247	53	1,2987		
		54	0,974		
		55	0,974		
		56	0,974		
		57	1,2987		
		58	0,974		
		59	0,3247		
		78	0,3247		

Se somborean en negrilla las frecuencias mayores al 5%. Fr= Frecuencia.

**Tabla 2.** Frecuencias genotípicas mayores a 1,9%.

HLA A		HLA B		HLA ABDRB1	
Genotipo	Fr	Genotipo	Fr	Genotipo	Fr
2 24	8,2	35 40	5,7	4 7	5,1
24 24	7,6	35 44	3,8	1 4	4,4
1 24	5,1	40 44	3,8	7 13	3,8
11 24	3,8	35 48	3,8	4 15	3,8
2 2	3,8	15 35	2,5	4 11	3,8
1 2	3,2	14 44	2,5	4 4	3,8
24 29	3,2	27 35	2,5	4 14	3,2
2 11	3,2	35 51	2,5	1 14	3,2
2 68	2,5	7 35	1,9	3 13	3,2
3 24	2,5	18 44	1,9	1 7	2,5
23 24	2,5	14 51	1,9	4 13	2,5
2 32	2,5	44 51	1,9	1 15	2,5
29 33	1,9	18 35	1,9	11 13	2,5
24 68	1,9	14 38	1,9	13 14	1,9
24 36	1,9	41 44	1,9	1 13	1,9
2 36	1,9	15 40	1,9	1 16	1,9
1 30	1,9			4 9	1,9
				10 13	1,9
				4 16	1,9
				7 11	1,9
				7 14	1,9
				7 7	1,9

Fr= Frecuencia.

**Tabla 3.** Frecuencias haplotípicas a nivel de dos alelos. Se muestran las frecuencias mayores al 2%. D: DL, D': DL corregido y  $\chi^2$ : chi cuadrado.

A/B	Frecuencia	D	D'	$\chi^2$
24 35	6,7679	0,0141	0,1132	2,9563
02 51	4,2426	0,0018	0,0285	0,1127
11 35	3,3952	0,0069	0,0970	1,5659
29 44	3,3349	0,0048	0,0803	1,4047
24 40	2,9862	0,0046	0,0705	0,5552
02 35	2,5273	0,0108	0,0815	2,1443
02 44	2,3785	-0,0055	-0,3222	0,8202
24 44	2,1476	-0,0079	-0,3534	1,3799

A/DRB1	Frecuencia	D	D'	$\chi^2$
02 04	5,6612	0,0155	0,1178	3,6711
24 04	5,2436	0,0010	0,0071	0,0122
24 14	4,5418	0,0114	0,1572	2,763
02 13	3,5118	0,0017	0,0181	0,0651
11 01	3,0834	0,0189	0,2679	13,5611
03 04	2,8706	0,0119	0,2512	5,3526
29 07	2,7341	-0,0010	-0,1304	0,0470
24 15	2,6729	0,0046	0,0739	0,5181
33 01	2,4061	-0,0049	-1,0	1,7965
01 11	2,0606	0,0037	0,0573	0,8492

B/DRB1	Frecuencia	D	D'	$\chi^2$
35 04	4,7266	0,0153	0,1190	4,0329
44 07	4,1746	0,0044	0,0505	0,8473
14 01	3,3199	0,0239	0,4580	33,8644
07 15	2,8249	-0,0015	-0,3444	0,2077
51 04	2,5795	-0,0072	-0,5597	1,8828
40 04	2,4917	0,0050	0,0656	0,6702
48 04	2,3542	0,0100	0,3358	6,5201
35 01	2,1951	-0,0023	-0,1179	0,1279

**Tabla 4.** Estadística descriptiva de la población.

LOCUS	He	Ho	p	Fis
HLA-A	0,89448	0,96753	0,55113	-0,109022
HLA-B	0,93278	0,98052	0,05363	-0,032424
HLA-DRB1	0,89892	0,96753	0,97345	-0,88013

He: Heterocigosis Esperada, Ho: Heterocigosis observada, p = valor de probabilidad, Fis (f): Índice de fijación intrapoblacional de Fisher o coeficiente de endogamia.

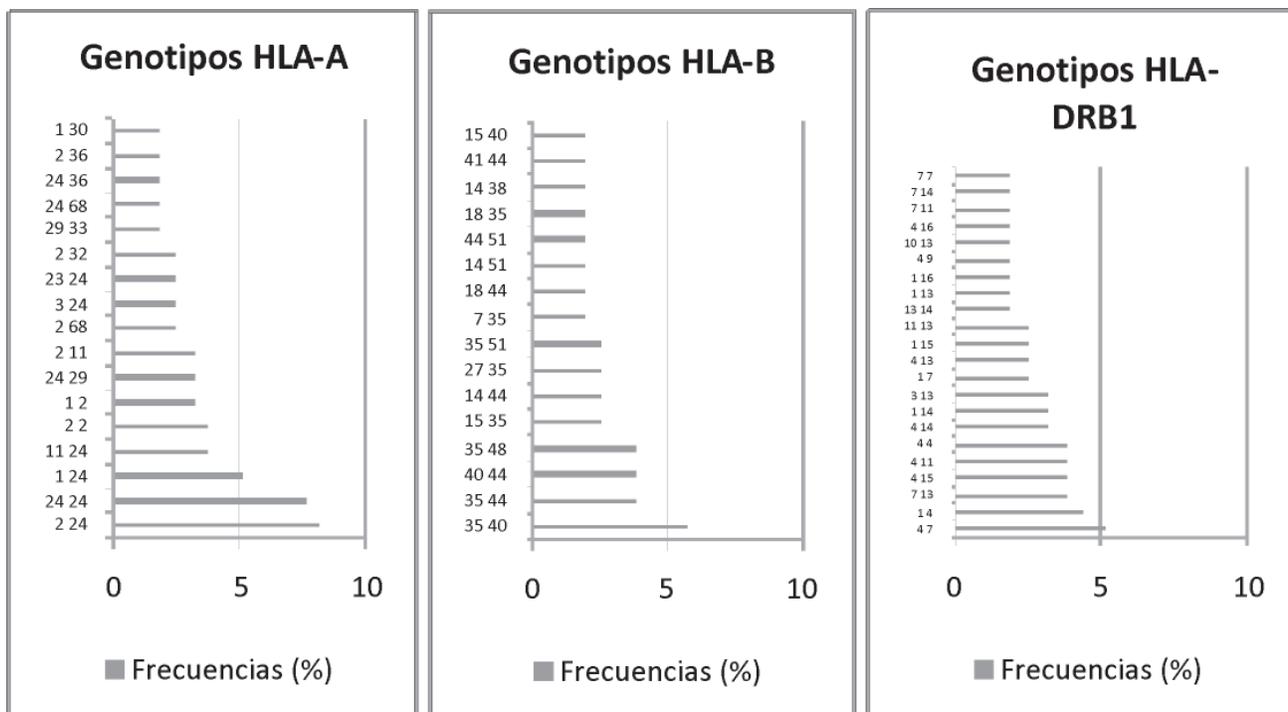


Figura 3. Frecuencias genotípicas de los sistemas HLA A-B y DRB1.

### DISCUSIÓN

Aunque los genes no son específicos de una población, las frecuencias génicas entre poblaciones cambian por múltiples fenómenos. Se pensaría que poblaciones aisladas geográficamente y/o con arraigo cultural (religión, lenguaje, etc.) se pueden caracterizar, identificar y diferenciar genéticamente de otras poblaciones, ya que el nivel de endogamia es mayor que en la población general y la inmigración se ve disminuida por el difícil acceso, de hecho se han reportado genes HLA autóctonos, especialmente clase II. Pero los hechos indican lo contrario; por ejemplo, los grupos indígenas colombianos son muy heterogéneos, principalmente porque se han mezclado con poblaciones mestizas y negras durante los últimos 500 años<sup>(2)</sup>.

Aunque en nuestra población de estudio no se conoce el origen exacto de los individuos, se pudo estimar de forma general que la mayoría son oriundos del departamento del Huila, donde está registrado un alto índice de migración desde las áreas rurales y de departamentos vecinos, causado por fenómenos socio-políticos. La genética ancestral de la población huilense proviene de la mezcla de los escasos indígenas que quedaron en la región tras el exterminio por parte de los españoles que colonizaron el valle de *Neyva*

en el s. XVI y hasta finales del s. XVII, españoles y pobladores que migraron de otros departamentos como Putumayo, Tolima, Caquetá, entre otros. Lo anterior, aunado al elevado polimorfismo de la familia de genes en estudio, explica el hecho de encontrar la gran mayoría de alelos reportados en la población general.

Las frecuencias alélicas y otros estimativos estadísticos son obtenidos tomando como ciertas varias aseveraciones: asumir que los miembros de la población se reproducen al azar, es decir, sin consideraciones que influyan en la selección de la pareja, y que las principales fuerzas que direccionan la evolución (mutación, migración, deriva génica y selección natural) no han ejercido una presión definitiva que lleve a cambios trascendentales en el comportamiento de genes en la población. Otro factor que influye en el resultado del estimativo es el tamaño de la muestra, la cual debe ser lo suficientemente grande para que sea representativa de la población. A partir de estos estimativos se infiere por primera vez sobre las características genéticas de una población del sur de Colombia.

El análisis de comparación debe hacerse con aquellos reportes antigénicos a nivel de dos dígitos, para establecer similitud o diferencia<sup>(5)</sup>. Se observó que la población presenta un alto nivel polimórfico

debido al número de alelos encontrados. Las frecuencias alélicas más altas (>10%) son a A\*24 (22%), A\*02 (17%), B\*35 (15%), B\*44 (10%), DRB1\*04 (18%) y DRB1\*13 (11%) (Tabla 3). Todas ellas corresponden a los alelos más frecuentes reportados en poblaciones colombianas y de América Latina. La proporción de heterocigotos esperados (He) en los tres loci analizados, con respecto a los heterocigotos observados (Ho), se encuentra disminuida; este hecho le confiere una ventaja inmunológica al individuo frente a los agentes infecciosos. El coeficiente de endogamia (f) estima la frecuencia con que cada alelo está en forma heterocigota y el promedio en valores negativos indica la ausencia de endogamia por locus y en la población (Tabla 4).

Los haplotipos más frecuentes fueron A/B 24/35 (6,7%), A/DRB1 02/04 (5,6%), 24/04 (5,2%) y B/DRB1 35/04 (4,7%). También, como es de suponer, los alelos involucrados corresponden a los más frecuentes (Tabla 6), pero esta asociación, como es representativo del sistema HLA, muestra varios haplotipos en desequilibrio de ligamiento, el cual puede ser explicado por una de dos causas: que una población con alto grado de homocigosidad y con un bajo nivel de recombinación meiótica, no transfiere a la descendencia variabilidad de alelos, y que la selección actúe desfavorablemente en contra de algunos alelos o a favor de otros. El número de haplotipos posibles depende del número de loci considerados y del número de alelos de cada locus; así, para determinar una frecuencia representativa de la población, el muestreo debe ser mayor. Aún así, quedan sentadas las bases para dar inicio a los estudios de asociación HLA/artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

---

## CONCLUSIONES

Se concluye que el tamaño de muestra objeto de este estudio es representativo de la población huilense y sus resultados son similares a los reportados para otras poblaciones colombianas. Pueden ser tenidos en cuenta para posteriores estudios del sistema HLA en la población, asumiendo la hipótesis de que la muestra fue obtenida al azar, que la distribución de los haplotipos en la población es homogénea y que las fuerzas evolutivas no son lo suficientemente grandes para desviar el equilibrio asumido y detectado con pruebas estadísticas convencionales.

Las frecuencias más altas en la región son similares a las que representan poblaciones caucaso-

des y son muy similares a la región colombiana que se toma como referencia, con algunas diferencias que de ninguna manera son representativas o caracterizan diferencialmente la población del Huila con respecto a otras.

El desequilibrio de ligamiento observado representa el índice del grado de mezcla y repoblamiento de la región analizada y se explica porque esta zona ha sido afectada por un fenómeno de migración forzosa no masiva pero sí constante, ya que ha sido víctima de un fenómeno de violencia social por más de 50 años.

---

## RECOMENDACIONES

A mediano plazo es imprescindible hacer diagnóstico molecular mediante técnicas que ofrecen alta resolución y así garantizar la inclusión de todos los diferentes alelos de un grupo. De paso, el empleo de la tecnología de alta resolución como la luminometría facilita el estudio o rastreo de anticuerpos en pacientes a trasplantar de forma cualitativa y cuantitativa en la misma plataforma; de hecho, cualquier medición biológica puede ser implementada ya que es una plataforma abierta.

El siguiente paso tras el hallazgo de un estimativo de las frecuencias del sistema HLA en la región, se encaminaría en tres líneas de investigación: 1) análisis de las frecuencias del sistema HLA en comunidades indígenas con asentamiento en la región, 2) búsqueda de mecanismos moleculares que retarden o prevengan el rechazo de los injertos y 3) estudio de las asociaciones HLA-enfermedad, empezando por aquellas que tienen mayor impacto en la sociedad, como la diabetes y la artritis. Adicionalmente, en la línea de trasplantes se puede empezar el estudio de otro tipo de moléculas diferentes al HLA; por ejemplo, KIR, asociadas al proceso inmune de rechazo/tolerancia.

---

## SOPORTE FINANCIERO

Vicerrectoría de Investigación y Proyección Social, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila.

---

## REFERENCIAS

1. Robinson J, Mistry K, McWilliam H, *et al.* The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Research*. 2011;39Suppl:D1171-6.

2. Arango A y Camacho G. La antropología genética de la población colombiana. *Revista Exhumar* 2005;2:66-78.
3. Alper C, Larsen C, Dubey D, *et al.* The haplotype structure of the human major Histocompatibility complex. *Human Immunology* 2006;67:73-84.
4. Tinckam K. Histocompatibility Methods. *Transplantation reviews* 2009;23:80-93.
5. Zachary A and Steinberg A. Statistical analysis and applications of HLA population data. *Transplantation Immunology and Immunogenetics* 2005;144:1132-1140.
6. Bengochea M, Álvarez I, Hidalgo P, *et al.* HLA-A, -B, -DR en receptores de trasplante de médula ósea de Uruguay. *Revista Médica del Uruguay* 2003;19:149-158.
7. Grunebaum E, Roifman C. Bone marrow transplantation using HLA-matched unrelated donors for patients suffering from severe combined immunodeficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010;30:63-73.
8. Barzuna L. Determinación de HLA en estudios de poblaciones y migraciones humanas. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños* 2003;38(1-2):16-19.
9. Gough S and Simmonds M. The HLA region and autoimmune disease: Associations and mechanisms of action. *Current Genomics* 2007;8:453-465.
10. Price P, Keane N, Stone S, *et al.* MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Human Immunology* 2001;62:157-164.
11. Garavito G, Iglesias A, Egea E, *et al.* Una aproximación al significado biológico del polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad. El modelo de la asociación HLA y ARJ. *Salud Uninorte* 2002;16:53-72.
12. Delgado A, Martín J, Granados J y Anaya J. Epidemiología genética de la artritis reumatoide. ¿Qué esperar de América Latina? *Biomédica* 2006;26:562-584.
13. Lemire M. On the association between rheumatoid arthritis and classical HLA class I and Class II alleles predicted from single-nucleotide polymorphism data. *BMC Proceedings* 2009;3:S33.
14. Garavito G, Malagón C, Ramírez L, *et al.* Polimorfismo de los alelos de los antígenos de leucocitos humanos HLA DRB1 y su asociación con la artritis reumatoidea juvenil en una muestra de niños mestizos colombianos. *Biomédica* 2003;23:254-262.
15. Morera L, Marsan V, Villaescusa R, *et al.* HLA y leucemias. Estudio de 144 casos. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia* 1997;13:27-37.
16. Villalobos C, Rivera S, Weir-Medina J, Hassanhi M, Montiel M, González R. Asociación HLA clase I y leucemia en pacientes mestizos del estado de Zulia, Venezuela. *Investigación Clínica* 2003;44(4):283-290.
17. Morera L, Marsan V, Guerreiro A, *et al.* Estudio de los haplotipos en leucemias. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia* 1997;13:153-157.
18. Canonicos Y., Larocca N., Moreno D., De Sanctis JB. HLA y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *RFM* 2008;31(2):111-115.
19. Martínez J, Navarrete A, Arrazola A, Suárez A, Zonana-Nacach A, Camargo A, *et al.* Subtipos de HLA-B27 en familias de pacientes mestizos mexicanos con espondilitis anquilosante. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional* 2008;1:18-22.
20. Rojas O, Rojas A, Cruz P, *et al.* HLA Class II polymorphism in Latin American patients with multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2009;9:407-413.
21. Caputo M, Cerrone G, López A, *et al.* Genotipificación del gen HLA DQB1 en diabetes autoinmune del adulto. *Medicina (Buenos Aires)* 2005;65:235-240.
22. Asenjo S, Gleisner A, Pérez F. Marcadores genéticos (HLA) y perfil de auto-anticuerpos en una familia mapuche con un caso de diabetes tipo I. *Revista médica de Chile* 2004;132:47-50.
23. Lewis P and Zaykin D. 2001. Genetic Data Analysis: Computer program for the analysis

- of allelic data. Version 1.1. En: <http://lewis.eeb.uconn.edu/lewishome/software.html>. Consulta: noviembre de 2010.
24. Excoffier, Laval L, Arlequin SS. ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics* 2005;1:47-50.
  25. Fuentes A, Gil P, Potou R, Ossa H. Frecuencias génicas del sistema HLA clase I y II en una población de la ciudad de Bogotá, D. C. En: <http://www.monografías.com/trabajos12/arthla/arthla.shtml?monosearch>. Consulta: 5 octubre de 2010.
  26. Ossa H, Manrique A, Quintanilla S y Peña A. Polimorfismos del sistema HLA (loci A\*, B\* Y DRB1\*) en una población colombiana. *NOVA* 2007;2:25-30.
  27. Rodríguez L, Giraldo M, García N, Velásquez L, París S, *et al.* Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas HLA-A, HLA-B, HLA.DRB1 en donantes fallecidos, Medellín, Colombia. *Biomédica* 2007;27:537-547.
  28. Acuña V, Silva B, Castillo M, Granados J. Variación del HLA-B en poblaciones mexicanas. *Bioquímica* 2006;31(2):49-58.
  29. Echeverría M, Rivera S, Hassanhi M, *et al.* Alelos del complejo principal de histocompatibilidad clase II DRB1\*/ DQB1\* de la población Wuayúu de la Guajira venezolana. *Opción* 2008;24:44-66.
  30. Rivera S, Weir-Medina J, Echeverría M, *et al.* HLA en la población zuliana de Venezuela. *Inmunología* 1998;17:137-145.
  31. Alfaro E, Dipierri J, Gutiérrez N, Vullo C. Frecuencias génicas y haplotípicas del sistema HLA en el Noroeste Argentino. *Antropo* 2004;6:15-23. *Revista de Antropología Física*.
  32. Cao K, Hollenbach J, shi X, Chopek M, *et al.* HLA-A, -B and -Cw allele frequencies in a Hispanic population from the USA. *Human Immunology* 2004;65:1206-1208.
  33. Morales J, Jaime J, Mancías C, *et al.* Diversidad de antígenos leucocitarios humanos A, B, DQB1 y DRB1 en células de sangre de cordón umbilical criopreservadas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. *Medicina Universitaria* 2006;8(33): 212-219.
  34. Rivera S, Hernández R, Hassanhi M, *et al.* Caracterización molecular de los antígenos HLA-CLASE I de la población Barí del estado de Zulia. *Ciencia* 2004;12(4):258-268.
  35. Paradoa M, Middleton D, Acosta A, *et al.* Genes HLA en una muestra de la población cubana. *VacciMonitor* 2000;3:1-5.
  36. Di Lonardo A, Colica M, Cabeller S, *et al.* Análisis molecular de los polimorfismos del sistema HLA clase I y clase II en la población argentina. *Revista Aragonesa de medicina legal* 2002;4:275-278.
  37. Morera L, Ustáriz C, García M, *et al.* Frecuencia de antígenos HLA en la población cubana, según características étnicas. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia* 2005;1(2).
  38. Morera L, Ustáriz C, García M, Hernández A, Díaz N, Lam R, *et al.* Frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en una muestra de la población cubana. *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia* 2005;21(3).
  39. Collins M, Tang T, Slack R, *et al.* The relative frequencies of HLA-DRB1\*01 alleles in the major US populations. *Tissue Antigens* 2000;55:48-52.
  40. Williams F, Meenagh A, Darke C, *et al.* Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Human Immunology* 2001;62:645-650.
  41. Middleton D, Williams F, Meenagh, A *et al.* Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Human Immunology* 2002;61:1048-1052.
  42. Robinson J, Waller MJ, Parham P, *et al.* IMGT/HLA and IMGT/MHC: Sequence databases for the study of the major Histocompatibility complex. *Nucleic Acids Research* 2003;31:311-314.
  43. Middleton D, Menchaca L, Rood H, *et al.* New allele frequency database. *Tissue Antigens* 2003;61:403-407.
  44. Marsh S, Albert E, Bodmer W, *et al.* Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 2010;75:291-455.



## POSGRADOS CLÍNICOS

### ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

Registro ICFES No. 111456170964100111100

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 029 del 08-1996

Denominación Académica: Programa de Especialización en Anestesiología y Reanimación  
Modalidad: Presencial - Mixta (Diurna y Nocturna)  
Duración: 3 años (6 semestres)  
Cupos: 2 Anuales  
Título: Especialista en Anestesiología y Reanimación

### ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Registro ICFES No. 111456180000014111400

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 036 del 29-05-1996

Denominación Académica: Programa de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Modalidad: Presencial - Mixta (Diurna y Nocturna)  
Duración: 3 años (6 semestres)  
Cupos: 2 Anuales  
Título: Especialista en Ginecología y Obstetricia

### ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Registro ICFES No. 111456160004100111400

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 037 del 29-05-1996

Denominación Académica: Programa de Especialización en Medicina Interna  
Modalidad: Presencial - Mixta (Diurna y Nocturna)  
Duración: 3 años (6 semestres)  
Cupos: 1 Anual  
Título: Especialista en Medicina Interna

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Doris M. Salgado\**, *Marisol Garzón\**, *Rocío Vega\**, *Cesar Panqueba\**,  
*Carlos F. Narváez\**, *Jairo A. Rodríguez\*‡*

# PATTERN OF SERUM CYTOKINES IN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN NEIVA, COLOMBIA

*Patrón de citoquinas en niños con dengue hemorrágico en Neiva, Colombia*

*Fecha de recibido: 11 de abril de 2010 • Fecha de aprobación: 30 de mayo de 2010*

**Abstract.** Cytokines play a critical role in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever and have been used as markers of severity disease. In this study we measured serum levels of five cytokines in dengue infected children and correlate their levels with shock and complicated forms such as myocarditis, hepatitis or bleeding.

**Methods:** 30 patients who met WHO criteria for dengue hemorrhagic fever (DHF) were enrolled and classified into two groups: group one without shock (grade I and II) and group two with shock (grade III and IV). Serum levels of TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-4 and IFN $\gamma$  were measured by ELISA at first day of defervescence and were compared with serum levels of 28 healthy children.

**Results:** from 30 patients, 9 were assigned to group number one (median age 67 months) and 21 to group two (median age 42 months). Statistical differences were found between dengue infected patients and controls: controls IL-6 (5.2 pg/ml), group 1 (485 pg/ml) ( $p=0.002$ ) and group 2 (190 pg/ml) ( $p=0.001$ ); TNF $\alpha$ , control group (70 pg/ml), group 1 (586.7 pg/ml) ( $p=0.021$ ) and

group 2 (320.7 pg/ml) ( $p<0.001$ ) and for IFN $\gamma$ , control group (12.3 pg/ml), group 2 (27.5 pg/ml) ( $p=0.019$ ). However, we could not find correlation between cytokines and shock or complicated forms of illness. IL-4 and IL-10 did not show differences between any tested groups.

**Conclusion:** IL-6, TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  are elevated in children with dengue hemorrhagic fever, but there was not correlation with severe forms of shock.

**Key words:** Dengue, Dengue hemorrhagic fever (DHF), shock dengue syndrome (SDS), Cytokines.

**Resumen.** Las citoquinas juegan un papel crítico en la patogénesis de la fiebre dengue hemorrágico (FDH) y han sido usadas como marcadores de severidad. En este estudio se midieron los niveles de cinco citoquinas en niños infectados con dengue y se correlacionaron con el choque y las formas complicadas tales como miocarditis, hepatitis o sangrado.

**Método:** 30 pacientes que cumplían los criterios de la OMS para FDH fueron incluidos y clasificados en dos

\* Grupo de Parasitología y Medicina Tropical, Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

‡ Corresponding author: jrodriguez@usco.edu.co

grupos: grupo 1, sin choque (grado I y II) y grupo 2, con choque (grado III y IV). Niveles séricos de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-4 e IFN $\gamma$  fueron medidos por ELISA en el primer día de la defervescencia y comparados con los respectivos niveles de 28 niños sanos.

**Resultados:** de los 30 pacientes, 9 fueron clasificados en el grupo número 1 (media de edad de 67 meses) y 21 en el grupo 2 (media de la edad 42 meses). Diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas entre niños infectados con dengue y controles sanos: sanos IL-6 (5,2 pg/ml), grupo 1 (485 pg/ml) ( $p = 0,002$ ) y grupo 2 (190 pg/ml) ( $p = 0,001$ ); TNF $\alpha$ , grupo control (70 pg/ml), grupo 1 (586,7 pg/ml) ( $p = 0,021$ ) y grupo 2 (320,7 pg/ml) ( $p < 0,001$ ) y para IFN $\gamma$ , grupo control (12,3 pg/ml), grupo 2 (27,5 pg/ml) ( $p = 0,019$ ). Sin embargo, no se encontró correlación entre las citoquinas y el choque o las otras formas evaluadas. IL-4 e IL-10 no fueron diferentes en ninguno de los grupos analizados.

**Conclusión:** IL-6, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  están elevadas en niños con FDH, pero no hubo correlación con las formas severas de choque.

**Palabras clave:** dengue, fiebre dengue hemorrágico (DH), síndrome de choque por dengue (SSD), citoquinas.

## INTRODUCTION

Dengue hemorrhagic fever (DHF) has emerged as the most important arbovirus disease in man in the last three decades. It has been estimated that about 50 million cases of DF occur every year with about 250,000 to 500,000 cases of DHF<sup>(1)</sup>. In 2001 there was an unprecedented global dengue epidemic activity in American countries, the Pacific islands and Asia. During 2002, more than 30 Latin American countries reported over 10,000,000 DF cases with large number of DHF cases<sup>(2)</sup>. In Colombia global incidence rate is about 13 cases for 100,000 inhabitants but in some regions such as Santander or Huila this rate is higher than 60 cases for 100,000 and has become a leading cause of hospitalization and death among children<sup>(3)</sup>.

Dengue virus (DV) infection has a spectral presentation from asymptomatic forms to dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF) with life threatening situations of shock, bleeding or more recently described complicated atypical forms like hepatitis, encephalitis, myocarditis<sup>(4-6)</sup>.

Studies have shown the cytokines as a pivotal piece in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever that reflects an imbalance between T helper 1 (Th1) and Th2 response. Thus, an early Th1

response has been characterized with a production of IFN $\gamma$  and IL-2 which mediate cellular activation needed for viral clearance and later a Th2 response with IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13 release which are responsible for pro inflammatory effect with endothelium and homeostatic alterations leading to shock and bleeding forms<sup>(7)</sup>. Recently, others cytokines such as IL8<sup>(8)</sup>, IL-1Ra<sup>(9)</sup>, IL-12<sup>(10)</sup>, hCTF<sup>(7)</sup>, MIF<sup>(11)</sup> has been obtained from another cells such as endothelium, neutrophil, dendritic cells and hepatocytes when these are infected by dengue virus, which gives us an idea of complexity of cytokine role in dengue hemorrhagic fever. However, exist a variation of cytokines pattern according to dengue virus serotype and HLA polymorphism<sup>(12)</sup> that could explain individual patterns of cytokine in each population and why some regions have more tendency to dengue hemorrhagic fever with severe and complicated forms. In this study we will determine cytokines profile in a population of children from Neiva, Colombia and to correlate with severity of disease.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient enrollment

This study included thirty patients under 13 years old who were admitted to Pediatric Department of Hospital Universitario de Neiva between June 2004 to June 2005. Entry criteria were clinical diagnosis of DHF using WHO criteria before the results of serological studies were known and severity of illness was graded according to the presence of shock into two groups: group one without shock and group two with shock. 28 healthy children in the out patient department served as a control group. Epidemiological and clinical dates were recorded at time of day sixth when measure of cytokines were made.

The study was approved by the Medical ethics Committee of Medicine program from Universidad Surcolombiana and by the ethics committee of the Hospital Universitario de Neiva. Informed consent was obtained from the parent of each patient included in the study.

### Laboratory testing

Blood sample was obtained at first day of defervescence (+2 day of disease). Cytokines TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-4 and IFN $\gamma$  were measured

with an ELISA technique (Anogen, Ontario, CA) according to the manufacturer's instructions. These cytokines were measured also in healthy patients as control. The limit detection of every cytokine was: IL-4 (4.3pg/mL), IL-6 (1.7pg/mL), IL-10 (2pg/mL), TNF $\alpha$  (4pg/mL) and IFN $\gamma$  (7.5pg/mL). Standards were included in each assay and the curve was used for estimation of cytokine concentration (in pg/mL) by regression analysis. Ig M for dengue virus was made using ELISA technique as well (PanBio).

Coagulation test (prothrombine time, partial thromboplastine time and platelets count), liver function test (alanine aminotransferase-ALT, aspartate aminotransferase-AST) and electrocardiograph were made to determine liver, haemostatic and myocardium involvement respectively.

#### Date analysis

All data are presented as median and range. Differences in levels of IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, IFN $\gamma$  and IL-4 between cases and controls as well as between controls, shock and no shock patients were analyzed by the Kruskal-Wallis follow by Dunn's multiple comparison test. P value of less than 0.05 was considered to represent a significant difference. All statistical calculations were

done using SPSS 6.0 and Graphpad prism 4.0 software.

## RESULTS

From a total of thirty patients, nine (30%) were classified in the group without shock and twenty one (70%) in the group with shock from whom, five patients had profound shock with narrow of pulse pressure lesser than 20 mmHg.

The median age, gender distribution and signs and symptoms in each group are presented in Table 1. Forty three percent of patients included were younger than 4 years old with a youngest has 6 months and older has 12 years. We observed that patients in the group with shock were younger (median age 48 months) and showed more symptoms compared to group without shock (median age 74 months).

Patients has a median of fever 4.6 days because we are reference hospital. Between clinical signs hepatomegaly was a constant finding followed by pleural effusion (median 30%) and bleeding in a 60% of patients in both groups.

Between laboratory test, platelets count were under 50,000x mm<sup>3</sup> in around 50% of patients and less

**Table 1.** *Clinical characteristics.*

Characteristics	Group 1 N= 9	Group 2 N= 21
Age median in months (range)	74 (6-128)	48 (7-120)
Gender Male/ Female	06-mar	10-nov
Fever days median (range)	4,2 (1-6)	4,7 (2-6)
Headache	23% n = 7	43% n = 13
Vomiting	23% n = 7	50% n = 15
Bleeding (%)	15	26
Epistaxis	n = 3	n = 5
Gyngivorragie	n = 1	n = 1
Melene	n = 1	n = 3
Systolic pressure median in mm Hg (SD)	100 (90-112)	89 (80-106)
Hepatomegaly (cms)	2,4 cm	3,1 cm
<b>Laboratory test</b>		
% Hemoconcentration-median (range)	8.4 (4.5-11.9)	24 (11-34)
Platelet count x103 (ul/mm <sup>3</sup> ) median (range)	32.8 (11.1-46)	38.9 (10-56.1)
AST U/l median (range)	227 (45-456)	175 (89-546)
ALT U/l median (range)	81 (79-179)	127 (70-184)
Prothrombine time (sec) median (range)	15 (12-18)	20 (11-118)
Partial thromboplastine time (sec) median (range)	58 (40-63)	65 (41-124)
% Pleural Effusion index median (range)	10 (7-15)	30 (16-39)

of 20,000x mm<sup>3</sup> in 20% of patients; prothrombine time has a median of 20 sec with a higher value of 118" and partial thromboplastine time has a mean value of 65" with a higher value of 124".

Aminotransferase levels were higher for AST with a median value of 403.1 U/l in both groups (227 U/l group 1 and 175 U/l group 2) compared to ALT levels of 171.5 U/l (81 u/l group 1 and 127 U/l group 2) with AST/ALT ratio of 2.3 as were described for hepatitis dengue.

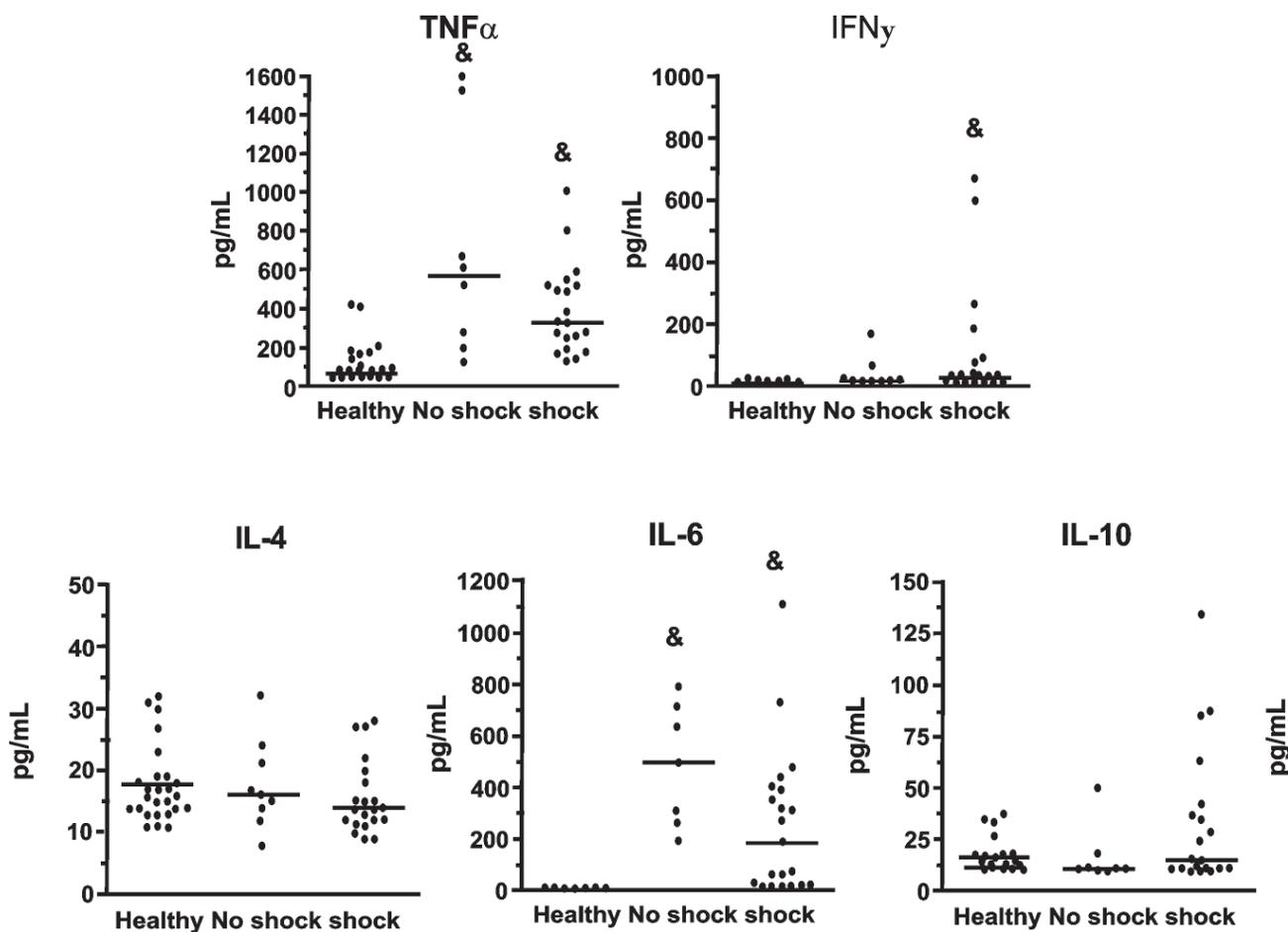
Electrocardiograph was abnormal in 8 patients with rhythm alteration and ST changes however echocardiogram was not available in these patients.

Despite clinical and laboratory test were more abnormal in patients with shock we did not find statistically differences between groups for any of this variables.

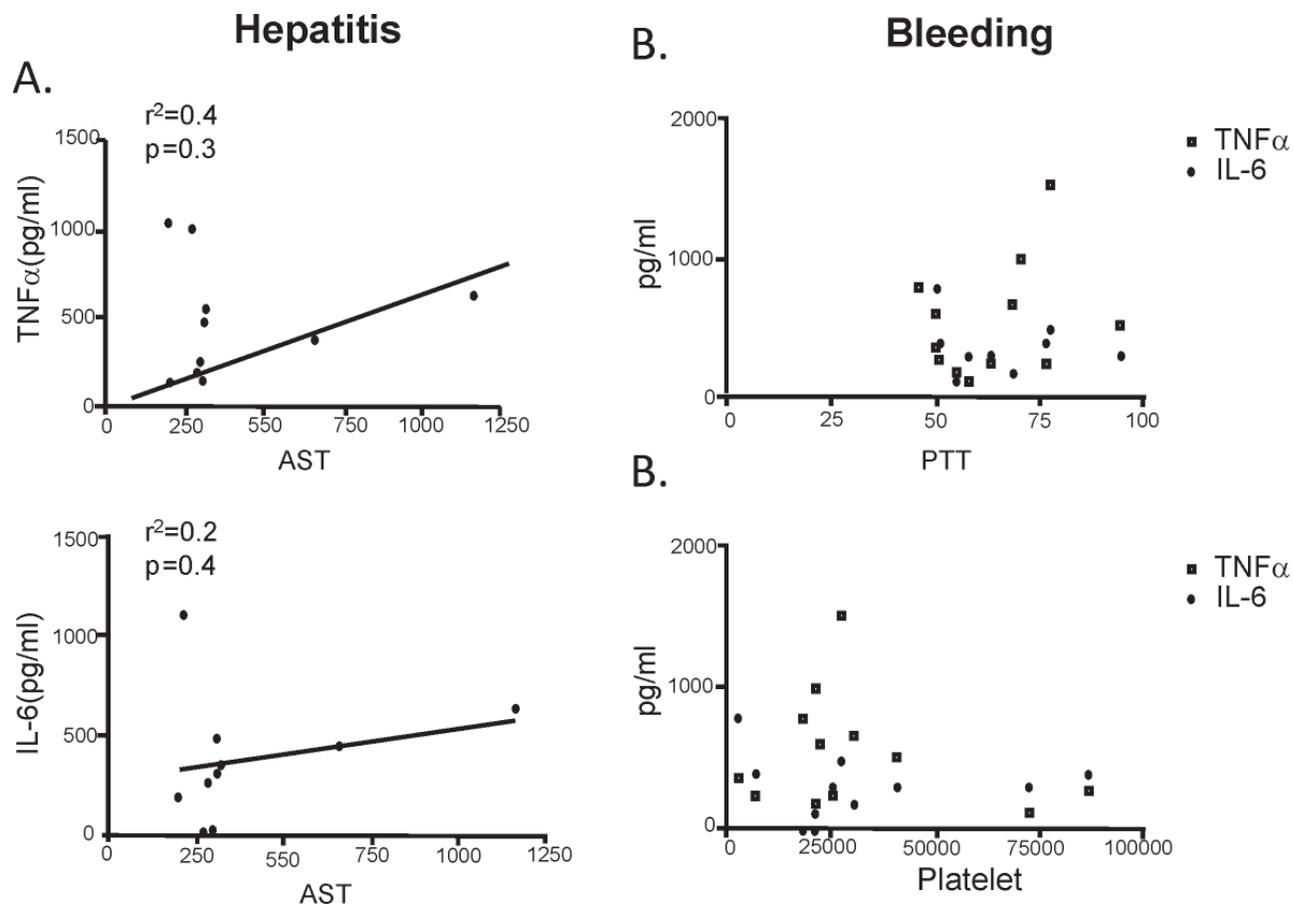
Based in clinical and laboratory findings were identified: 11 (36.6%) cases of hepatitis, 8 (26.6%) cases suggestive of myocarditis and 13 (43.3%) cases of bleeding.

**Pattern of cytokines in dengue infected children**

Serum levels of TNF $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ , IL-10 and IL-4 in patients with dengue hemorrhagic fever in all groups are summarized in Figure 1. P of Kruskal-Wallis test were < 0.01 in all the cytokines analyzed. We found statistically differences for IL-6 between controls and group one (p = 0.001) and group two (p = 0.001); for TNF $\alpha$  between controls and group one (p = 0.001) and group two (p < 0.001) and IFN $\gamma$  between controls and shock patients (p = 0.019). Of note, serum levels of TNF $\alpha$  and IL-6 were higher in patients without shock but there were not statistically difference between shock and no shock groups.



**Figure 1.** Pattern of serum levels of cytokines in healthy controls, dengue infected children without or with shock. Levels of cytokines were detected by ELISA six days after fever beginning. Lines represented the median. Kruskal-Wallis P values are shown.



**Figure 2.** Hepatitis and bleeding are not related with TNF $\alpha$  or IL-6 levels. (A). No correlation was found between TNF $\alpha$  or IL-6 with AST (marker of hepatic injury) values (A) or bleeding signs (PTT and platelet number) (B).

IL-4 and IL-10 did not show statistical differences between healthy and dengue infected patients (Figure 1).

No correlation between levels of TNF $\alpha$  or IL-6 with a marker of Hepatic injury (AST) was found (Figure 2A). On the other hand, bleeding paraclinical signs (platelet number and PTT) were not clearly associated with and IL-6, TNF $\alpha$  and IL-10 levels as well.

Median days of stay was 6 and there were not deaths.

## DISCUSSION

DF and DHF is an endemic-epidemic disease in Huila. Although there is a shift toward young adults<sup>(1)</sup> severe forms of DHF with shock continue to be more frequent in children as is showed in this study almost under five years old; symptoms such as vomiting, bleeding, abdominal pain are still alarm signs in dengue hemorrhagic

fever because they are correlated with plasma leakage and shock.

In this study there was a higher incidence of hepatitis, myocarditis and bleeding in patients with shock thus, these complicated forms can be considered such a markers of severity. The liver involvement has been studied from asian epidemics where patients showed necrosis and hepatitis in focal and generalized forms with apoptotic changes similar to findings in yellow fever. There after, studies showed to hepatocytes and Kuppfer cells such as target of the virus and contribute to cytokines and mediators release such as IL-6, C-reactive protein and secretory phospholipase A2 (sPLA2) type II, which in turn may worse inflammatory response<sup>(13)</sup> Clinical studies have correlated severity with aminotransferase levels, an increase more than 10 folds normal value are considered such a marker of severity. It is consistent with our results that show high levels of aminotransferase specifically aspartate aminotransferase levels (AST, mean 403 U/l).

Bleeding signs were present in 43% of patients with alteration in coagulation test. There are many explanations to haemostatic alterations in DHF /DSS such as a low production of coagulation factors due to liver involvement, imbalance between coagulation and fibrinolysis and an immune response against platelets and endothelium which are correlated to disease severity.

Myocarditis an unusual complication has been described as a mild bradycardia in late phase with few clinical signs and edema and hemorrhage in autopsies<sup>(14)</sup>. However, in the last two years a severe form of myocarditis associated to dengue virus has been reported in our region with a fatality case of fulminant myocarditis<sup>(15, 16)</sup>. In this study a 23% of patient had rhythm changes suggestive of myocarditis however it lacks of another test to confirm this diagnosis. To extent the analysis of the myocarditis, we recently show at the first time, the direct infection of human muscle cardiac cells by dengue virus *in vivo*<sup>(17)</sup>.

It has been suggested that cytokines and chemical mediators play a role in the pathogenesis of DHF /DSS. One of the cells responsible of cytokine production is T lymphocyte that releases several cytokines including IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and lymphotoxin. Monocytes/macrophages also produce TNF $\alpha$ , IL-1, IL-1b, IL-6, and PAF<sup>(18)</sup>, furthermore, some reports have demonstrated the production of cytokines or chemokines after *in vitro* DV infection of different types of cells, including endothelial cells<sup>(19,20)</sup>, blood monocytes<sup>(21)</sup>, liver Kupffer cells<sup>(22)</sup>, mast cell/basophil line<sup>(23,24)</sup> thus, cytokine responses is proportional to the infected cell mass<sup>(25)</sup>.

The studies cytokines functions in dengue infection come from *in vitro* assays with specific cell bulk. In the clinical context it results difficult due to the complexity of cytokines network because they can activate cells synergistically or antagonistically and the net outcome will depend on the balance between various cytokine actions. It is clear that each cytokine pattern belong to a specific T helper response that will depend on antigen challenge. In dengue virus, studies show a Th1 pattern (IFN $\gamma$  -IL2) in early phase of diseases and shift toward a Th2 response (IL4, IL5, IL6, IL10, IL13) in the late phase<sup>(26)</sup>. From culture supernatants on infected cells, cytokines recovered on the first day post-infection were human cytotoxic factor (hCF), TNF $\alpha$ , IL-2 and IL-6; their levels reached a peak on the second

day, IFN $\gamma$  appeared on the 2nd day with a peak on the 3rd day, IL 10, IL5 start later on the 4th day and IL-4 on the 6th day<sup>(27)</sup>.

Nguyen *et al.* showed that infants with DHF /DSS had levels of IFN $\gamma$  in the acute-phase significantly higher than those in samples from healthy control (56.2 vs. 4.1 pg/ml) and were increased on day 4 to day 6 after the onset of fever and rapidly decreased on day 7 and during the convalescent phase, similar results were observed with TNF $\alpha$  levels which were elevated on day 4 to day 7 after the onset of fever and decreased on day 8 to day 19; IL-10 and IL-6 levels were also detected in the acute-phase but a lesser degree, thus is observed a Th1 predominant response in acute phase<sup>(25)</sup>. Kurane *et al.*, described T cell response in children with DHF /DSS; they found IL-2 levels > 10 U/ml in 63% (26/41) of patients during days 3-8 after onset of fever and IFN $\gamma$  was detected in 97% (34/35) of the patients with DHF on days 3-8 ( $p < 0.001$  on days 3-6 and  $p < 0.02$  on days 7-8) Our results presented in fig 1, shown a significant elevated levels of serum IFN $\gamma$  in shock group. This cytokine is specially produced by T cells and it will be consistent and indicate that T lymphocytes are activated *in vivo* during DHF<sup>(28)</sup>.

In our study, cytokines measured at sixth day showed important levels of IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and IL6 in DHF compared to controls but IL10 and IL4 levels were similar to healthy patients, which reflect a predominant and persistent Th1 response in our patients. We could not find correlation with severity and higher levels of TNF $\alpha$  and IL-6 were seen in patients without shock. In this regard, other studies have found similar results. Kurane in the study mentioned above, did not find significant differences in the levels of sIL-2R, sCD4, sCD8, IL-2, and IFN $\gamma$  among grades I, II, and III of DHF. Analysis in the Nguyen's study, do not found statistical differences in serum levels of IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, and IL-6 between patients with no shock DHF and those with DSS, but a significantly higher elevation of IL-6 was observed in patients who died than in patients who survived the infection.

Despite of these clinical correlation were not conclusive, there are many studies which shown individual correlation of cytokine and severity. Elevated serum levels of TNF $\alpha$  and IL-6 as well as their association with severity of the disease and with DHF/DSS have been reported in human dengue infection<sup>(29)</sup>. One fatal case in Rio

de Janeiro, Brazil is described in one patient with serum level of 900 pg/ml TNF $\alpha$ <sup>(30)</sup>. Experimental studies with anti TNF $\alpha$  based on the pre-terminal TNF $\alpha$  peak seen in lethal dengue model, found that animals treated with anti-TNF $\alpha$  serum have a better survive<sup>(31)</sup>. Patients from the study showed very high serum levels of TNF $\alpha$  in dengue hemorrhagic patient compared to healthy patients. This finding can explain the high proportion of DHF vs DF seen in children from our region due to the important role of TNF $\alpha$  in endothelium activation leading to plasma leakage and bleeding forms.

The IL-6 plays also a central role in pathogenesis of dengue due to its wide range of immune and hematopoietic activities and also its potential ability to induce the acute phase response, induction of terminal differentiation of B cells and activation of T cells. Different studies described IL-6 increased after dengue virus infection. Some studies show a correlation between severity of illness and IL-6 levels. One study in 186 children showed IL6 levels correlated with shock in DHF, they found higher plasma levels of IL-6 in the shock group than in no shock group ( $p = 0.05$ ) however, although IL-6 levels were somewhat higher in the DHF patients than in the DF patients, this did not reach statistical significance. Another study in 24 patients with DHF (4 to 75 years old) showed levels of IL-6 significantly elevated in DHF/DSS patients but not in DF patients, compared to normal controls or patients with other febrile illness<sup>(32)</sup>. In contrast with these studies, we found higher levels in DHF patients than controls but this cytokine was higher in the group without shock similar to a prospective study<sup>(25)</sup>, in which IL-6 levels tended to be lower in patients in shock than those not in shock. This finding could be explaining by the cytokines kinetic where the highest levels of IL-6 are seen around 3th day and decline thereafter. In this study patients were enrolled around sixth day when the clearance of this cytokine has begin.

IFN $\gamma$  could have a double function, one is the viral clearance thanks to T cells and DC activation, and by the other hand could facilitate the antibody-dependent enhancement (ADE) due to a up-regulate of the expression of FC $\gamma$  receptors. The increased number of dengue virus-infected monocytes/macrophages results in an elevation of T-cell activation, which results in the release of high levels of cytokines and chemical mediators with an increase in vascular

permeability, plasma leakage, shock, and malfunction of the coagulation system<sup>(18,33)</sup> which coincide with our finding of higher levels in the group with shock (Figure 1).

It has been show that IFN $\gamma$  was able to decrease the infection and virus titer in dendritic cells at 48 h<sup>(10)</sup>. This is supported by clinical studies which show an elevation of IFN $\gamma$  in early phase on or before the day of defervescence, coinciding with disappearance of viraemia<sup>(34)</sup>.

When serum levels of cytokines measured in children from the study are compared to other endemic regions for dengue we found a very high levels of TNF $\alpha$  and IL-6 (Figure 1). This fact can be explaining by an individual variation in HLA context<sup>(25,35)</sup> that could be contributing to a more severity, shock and complicated forms seen in our patients. Consistent with that interpretation, a recent study in two ethnic colombian groups (afro-colombian and mestizos) show important and significant differences between the cytokine pattern present in patients with dengue fever and DHF<sup>(36)</sup>.

However we could not demonstrated correlation between cytokines and shock, myocarditis, hepatitis and bleeding forms probably to be measured at specific point of time (sixth day) where the kinetic behavior of cytokines could not be seen.

In conclusion, at sixth day of disease our patients show a still a high proinflammatory and Th1 response which contribute to understanding of the disease and can support the hypothesis of benefit with immunomodulatory therapy in these patients.

---

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank children enrolled in the study and the Medical and Paramedical personal of the Hospital Universitario de Neiva and Yamileth Monje for technical assistance. This study was supported by a grant from Vicerrectoría de Investigación, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

---

## REFERENCES

1. World Health Organization. *Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition*. Geneva: World Health Organization; 2009.

2. Chaturvedi UC, Shrivastava R, Nagar R. Dengue vaccines: problems and prospects. *Indian J Med Res* 2005;121(5):639-652.
3. Instituto Nacional de Salud. *Análisis epidemiológico semana 35*. Boletín Epidemiológico Instituto Nacional de Salud. 2006.
4. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18(3):398-406.
5. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000;355(9209):1053-1059.
6. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr* 2006;73(10):889-895.
7. Chaturvedi UC. The curse of dengue. *Indian J Med Res* 2006;124(5):467-470.
8. Bosch I, Xhaja K, Estevez L, Raines G, Melichar H, Warke RV, et al. Increased production of interleukin-8 in primary human monocytes and in human epithelial and endothelial cell lines after dengue virus challenge. *J Virol* 2002;76(11):5588-5597.
9. Suharti C, van Gorp EC, Dolmans WM, Setiati TE, Hack CE, Djokomoeljanto R, et al. Cytokine patterns during dengue shock syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2003;14(3):172-177.
10. Libraty DH, Pichyangkul S, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Ennis FA. Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis. *J Virol* 2001;75(8):3501-3508.
11. Chen LC, Lei HY, Liu CC, Shiesh SC, Chen SH, Liu HS, et al. Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with disease severity and clinical outcome in dengue patients. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(1):142-147.
12. Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, Vaughn DW, Green S, Kalayanaroj S, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens* 2002; 60(4):309-318.
13. Juffrie M, van Der Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJ, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation. *Infect Immun* 2000;68(2):702-707.
14. Promphan W, Sopontammarak S, Pruekprasert P, Kajornwattanakul W, Kongpattanayothin A. Dengue myocarditis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(3):611-613.
15. Salgado D, Panqueba C, Vega R, Garzón M, Castro D, Rodríguez, J. Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infectio* 2008;12(1):247-253.
16. Salgado DM, Panqueba CA, Castro D, M RV, Rodríguez JA. [Myocarditis in children affected by dengue hemorrhagic fever in a teaching hospital in Colombia]. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2009;11(4):591-600.
17. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Dec 21.
18. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(5):429-436.
19. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, Bhakdi S, Husmann M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J Immunol* 1998 Dec. 1;161(11):6338-6646.
20. Warke RV, Xhaja K, Martin KJ, Fournier MF, Shaw SK, Brizuela N, et al. Dengue virus induces novel changes in gene expression of human umbilical vein endothelial cells. *J Virol* 2003;77(21):11822-11832.
21. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007;30(5-6):329-340.
22. Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Jaeck D, Kim A, et al. Infection of primary cultures of human Kupffer cells by Dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. *J Virol* 1999;73(6):5201-5206.
23. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. *J Virol* 2002;76(16):8408-8419.
24. King CA, Marshall JS, Alshurafa H, Anderson R. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human

- mast cell/basophil line. *J Virol* 2000;74(15):7146-7150.
25. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, *et al.* Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis* 2004;189(2):221-232.
  26. Chaturvedi UC. Shift to Th2 cytokine response in dengue haemorrhagic fever. *Indian J Med Res* 2009;129(1):1-3.
  27. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, Raghupathy R, Nagar R, Tandon R, *et al.* Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol* 1999;59(3):335-340.
  28. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, Nisalak A, Meager A, Janus J, *et al.* Activation of T lymphocytes in dengue virus infections. High levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD4, soluble CD8, interleukin 2, and interferon-gamma in sera of children with dengue. *J Clin Invest* 1991;88(5):1473-1480.
  29. Azeredo EL, Zagne SM, Santiago MA, Gouvea AS, Santana AA, Neves-Souza PC, *et al.* Characterisation of lymphocyte response and cytokine patterns in patients with dengue fever. *Immunobiology* 2001;204(4):494-507.
  30. Kubelka CF, Borges PA, VonSydow FF, Lampe E. Analysis of tumor necrosis factor-alpha serum level in Brazilian patients with Dengue-2. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995;90(6):741-742.
  31. Atrasheuskaya A, Petzelbauer P, Fredeking TM, Ignatyev G. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35(1):33-42.
  32. Huang YH, Lei HY, Liu HS, Lin YS, Liu CC, Yeh TM. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63(1-2):71-75.
  33. Bozza FA, Cruz OG, Zagne SM, Azeredo EL, Nogueira RM, Assis EF, *et al.* Multiplex cytokine profile from dengue patients: MIP-1beta and IFN-gamma as predictive factors for severity. *BMC Infect Dis* 2008;8:86.
  34. Srikiatkachorn A, Green S. Markers of Dengue Disease Severity. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2009;1(2):68-79.
  35. Zivna I, Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Stephens HA, Chandanayingyong D, *et al.* T cell responses to an HLA-B\*07-restricted epitope on the dengue NS3 protein correlate with disease severity. *J Immunol* 2002;168(11):5959-5965.
  36. Restrepo BN, Ramírez R, Arboleda M, Álvarez G, Ospina M, Díaz FJ. Levels of cytokines in two ethnic groups with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(5):673-677.



# POSGRADOS CLÍNICOS

## ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Registro ICFES No. 111456180924100111400

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 034 del 29-05-1996

Denominación Académica: Programa de Especialización en Pediatría  
Modalidad: Presencial  
Duración: 3 años (6 semestres)  
Cupos: 3 Anual  
Título: Especialista en Pediatría

## ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL

Registro ICFES No. 111456170004100111400

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 035 del 29-05-1996

Denominación Académica: Programa de Especialización en Cirugía General  
Modalidad: Teórico - Presencial  
Duración: 4 años (8 semestres)  
Cupos: 2 Anuales  
Título: Especialista en Cirugía General

## ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA DE SERVICIOS DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 021 del 10-07-1995

SNIES No. 3503, Registro calificado de calidad Res. No 450 de febrero 5 de 2008

Ministerio de Educación Nacional.

Denominación Académica: Programa de Especialización en Gerencia de Servicios de salud y Seguridad Social  
Modalidad: Semipresencial  
Duración: 3 semestres  
Cupos: 25 Anuales  
Título: Especialista en Gerencia de Servicios de salud y Seguridad Social

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Daniel Rivera Tocancipá\*, Luis Edilson Parra Silva\*\**

# LIDOCAÍNA ENDEVENOSA EN PREVENCIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TAQUICARDIA EN PACIENTES INTUBADOS ADULTOS ASA I Y II BAJO ANESTESIA GENERAL

*INTRAVENOUS LIDOCAINE IN HIGH BLOOD PRESSURE  
AND TACHYCARDIA PREVENTION IN INTUBATED ADULT  
PATIENTS ASA I AND II UNDER GENERAL ANESTHESIA*

*Fecha de recibido: 26 de febrero de 2010 • Fecha de aprobación: 15 de abril de 2010*

## Resumen

**Introducción:** la laringoscopia e intubación endotraqueal (IOT) predisponen a complicaciones cardiocerebrales por liberación de catecolaminas. La lidocaína, económica y ampliamente disponible, tiene efecto protector controversial a dosis bajas (< 1,5 mg/k de peso). Se plantea su efecto en atenuar el aumento de frecuencia cardíaca y tensión arterial durante estos procedimientos, aumentando la dosis a 2 mg/k, aprovechando su amplia ventana terapéutica.

**Objetivos:** comparar la variación hemodinámica durante la IOT al aplicar lidocaína 1,5 mg/K versus 2 mg/k.

**Materiales y métodos:** ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 30 pacientes a cada grupo de comparación (error alfa 0,05 y poder del estudio del 80%). El grupo control recibió lidocaína 1,5 mg/k y el grupo es-

tudio 2 mg/k durante la inducción anestésica. Todos recibieron propofol, fentanil y rocuronio. Se midió la frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y tensión arterial media (TAM) basal, durante la IOT y cada minuto hasta el minuto 5. Se analizó en epi-info 3.2.1.

**Resultados:** hubo menor alteración hemodinámica en el grupo lidocaína 2 mg/k sin diferencias estadísticamente significativas para todos los desenlaces: FC (74,6 versus 75,7,  $p = 0,75$ ), TAS (119,7 versus 120,3,  $p = 0,78$ ), TAM (85,7 versus 87,1,  $p = 0,72$ ) y TAD (68,7 versus 68,8,  $p = 0,72$ ).

**Conclusiones:** no hubo diferencias hemodinámicas clínicas ni estadísticamente significativas durante la intubación orotraqueal de pacientes ASA I y II llevados a cirugía bajo anestesia general, al usar lidocaína a 2 mg/k versus 1,5 mg/k.

\* Profesor Asistente, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Correo electrónico: riverato@hotmail.com  
Correspondencia: Calle 9 carrera 15, Hospital Universitario de Neiva. Fax: 8714415.

\*\* Residente Anestesiología y Reanimación. Universidad Surcolombiana.

**Palabras clave:** lidocaína, laringoscopia, intubación endotraqueal, respuesta hemodinámica.

## Abstract

**Introduction:** laryngoscopy and endotracheal intubation (OTI) predispose to cardio-cerebral complications because of catecholamine release. Lidocaine, economic and widely available, has a controversial protective effect in low doses (< 1.5 mg/k body weight). It raises its effect in attenuating the increase in heart rate and blood pressure during these procedures by increasing the dose to 2 mg/k., taking advantage of its wide therapeutic window.

**Objective:** to compare the hemodynamic changes during the IOT when applying lidocaine 1.5 mg/k vs 2 mg/k.

**Materials and methods:** a randomized double-blind clinical trial with 30 patients in each group (alpha error = 0.05 and study power of 80%). The control group received lidocaine 1.5 mg/k, and the study group 2 mg/k during anesthetic induction. All patients received propofol, fentanyl and rocuronium. It was measured the heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) at baseline, during IOT and every minute until 5 min. It was analyzed in epi-info 3.2.1.

**Results:** there was less hemodynamic changes in lidocaine group 2 mg/k, with no statistically significant differences for all outcomes: FC (74.6 vs. 75.7,  $p = 0.75$ ), SBP (119.7 vs. 120.3,  $p = 0.78$ ), TAM (85.7 vs. 87.1,  $p = 0.72$ ) and DBP (68.7 vs. 68.8,  $p = 0.72$ ).

**Conclusions:** there were neither clinical hemodynamic nor statistically significant differences during orotracheal intubation in ASA I and II patients taken to surgery under general anesthesia using lidocaine 2 mg/k vs 1.5 mg/k.

**Key words:** lidocaine, laryngoscopy, endotraqueal intubation, hemodynamic response.

agudos. Múltiples estudios<sup>(3-5)</sup> presentan protocolos anestésicos para atenuar estos efectos con diferentes fármacos  $\alpha$ -antagonistas como la clonidina,  $\beta$ -bloqueadores como el esmolol, atenolol o metoprolol, opioides como el fentanyl, remifentanyl y con anestésicos locales como la lidocaína<sup>(6)</sup>.

La lidocaína es el anestésico local tipo aminoamida de mayor uso en la actualidad. Hay reportes contradictorios del efecto protector durante la intubación endotraqueal (IOT) usando lidocaína en dosis de 1 mg/kg y 1,5 mg/kg. Siendo la lidocaína un fármaco económico y disponible en todos los sitios, resulta importante verificar su efecto. Como la ventana terapéutica de la lidocaína endovenosa es amplia, se permitiría usar dosis más altas sin alterar significativamente sus efectos adversos.

Para evaluar esta hipótesis se realizó el presente ensayo clínico comparando diferentes dosis de lidocaína, observando su efecto sobre tensión arterial y frecuencia cardiaca durante la laringoscopia e intubación endotraqueal en pacientes ASA I y II sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

En este estudio se cuantificó y comparó el cambio en la tensión arterial y frecuencia cardiaca durante la laringoscopia e intubación orotraqueal, posterior al uso de lidocaína endovenosa a 2 mg/kg versus lidocaína endovenosa a 1,5 mg/kg, en pacientes ASA I y II, llevados a anestesia general, y se determinó si existieron reacciones adversas y complicaciones derivadas del uso del fármaco en estudio, todo esto realizado en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, a partir del 1 de enero del 2010 y hasta febrero 24 de 2010.

## INTRODUCCIÓN

La laringoscopia e intubación endotraqueal producen aumento de catecolaminas plasmáticas, principalmente norepinefrina, elevando la Frecuencia Cardiaca (FC) y la tensión arterial con aumento de la actividad miocárdica, del consumo tisular de oxígeno y alteraciones en la presión intracraneal, efectos que tienen una duración aproximada de cinco minutos<sup>(1,2)</sup>. En patologías como hipertensión arterial, accidente cerebro-vascular, glaucoma, aneurismas, insuficiencia cardíaca congestiva y coronariopatía, entre otras, puede ocasionar arritmias, isquemia, lesión miocárdica o eventos cerebrovasculares

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

**Criterios de inclusión:** se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ASA I o II hospitalizados que fueran a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general con inserción de tubo endotraqueal.

**Criterios de exclusión:** pacientes con alergia a anestésicos locales o a medicamentos utilizados en la inducción anestésica, que hubiesen tomado  $\beta$ -bloqueadores y/o clonidina 24

horas antes del procedimiento quirúrgico, uso de medicación simpaticolítica 24 horas previas al procedimiento quirúrgico, alteración de pruebas de función renal o enfermedad hepática, presencia de uno o más predictores de vía aérea difícil como apertura oral menor de 3,5 cm, mallampati III y IV, distancia tiromentoniana menor de 4 cm, distancia esternomentoniana menor de 13 cm o antecedente de vía aérea difícil.

**Procedimientos:** todos los pacientes recibieron el siguiente protocolo estandarizado de inducción anestésica: 1) preoxigenación con O<sub>2</sub> a 100% por máscara facial por 2 minutos. 2) Fentanil 2 mcg/kg I.V. seguido de la dosis de lidocaína según asignación del grupo de manera aleatoria probabilística simple con el paquete estadístico de Epidat 3.1: el grupo I o control recibían lidocaína 1,5 mg/kg. El Grupo II o estudio recibían lidocaína 2 mg/kg. 3) A los 30 segundos de la dosis de lidocaína se aplicó propofol 2 mg/kg IV manteniendo ventilación con máscara facial. 4) A los siguientes 60 segundos se aplicó rocuronio 0,6 mg/kg IV. 5) A los siguientes 60 segundos se realizó la laringoscopia e intubación orotraqueal con tubo número 7,5 en mujeres y número 8,0 en hombres, con hoja curva número 3,0. 6) El mantenimiento anestésico fue con sevoflurane entre 1 y 1,7 MAC y flujo de gases frescos a 1 litro por minuto. Todos los pacientes recibieron explicación y firmaron el consentimiento informado previo al procedimiento. Cada grupo lo conformaron 30 pacientes calculando el error  $a = 0,05$  y  $b = 0,20$  con una diferencia esperada entre las mediciones del 20%, tomando como significancia estadística una  $p < 0,05$  con intervalo de confianza al 95%.

**Mediciones:** se registró la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica, diastólica y media por el método plestomográfico, al inicio de la inducción anestésica, durante la laringoscopia e intubación orotraqueal y posteriormente minuto a minuto durante los primeros cinco minutos post-intubación. Se midió en segundos el tiempo desde el inicio de laringoscopia hasta el inflado del neumotaponador.

Se creó una base de datos en el paquete estadístico epi-info. Se trabajaron medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Se aplicaron los coeficientes de sesgo y curtosis para valorar si los datos seguían una distribución normal y con base a eso se eligieron las

pruebas paramétricas. En los casos en que no hubo distribución normal se utilizó estadística no paramétrica, estableciendo un nivel de significancia cuando el valor de  $p$  fue menor a 0,05 ( $p < 0,05$ ). El análisis fue de efectividad (Intención de tratar), determinando como estimador estadístico el riesgo relativo (RR), elaborando tablas de contingencia por desenlace medido como variables nominales dicotómicas. Se obtendrá además el riesgo absoluto (RA), reducción relativa del riesgo (RRR) y el número necesario a tratar (NNT) para el uso de cada uno de los dos medicamentos, aplicando como prueba de significancia estadística el Chi cuadrado y teniendo en cuenta un intervalo de confianza del 95%.

---

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo la aprobación del Comité Docente de Anestesia de la Universidad Surcolombiana y del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Neiva. Se actuó acorde a las resoluciones número 2378 de 2008 referente a las buenas prácticas clínicas para investigación en seres humanos<sup>(7)</sup>, la número 8430 de 1993 de normatividad científica, técnica y administrativa para investigación en salud<sup>(8)</sup>, la declaración de Helsinki para investigación en humanos de 1964 con actualización en el 2008. La investigación es clasificada como *investigación con riesgo igual al mínimo* (Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud)<sup>(8)</sup>, pues se aplicó una técnica anestésica aprobada y aceptada mundialmente en el ejercicio de la anestesiología. La recolección de datos se realizó exclusivamente con fines investigativos y científicos sin irrumpir la privacidad de los pacientes. Se diligenció para cada caso el consentimiento informado, previa explicación al paciente para obtener su aprobación de inclusión al estudio.

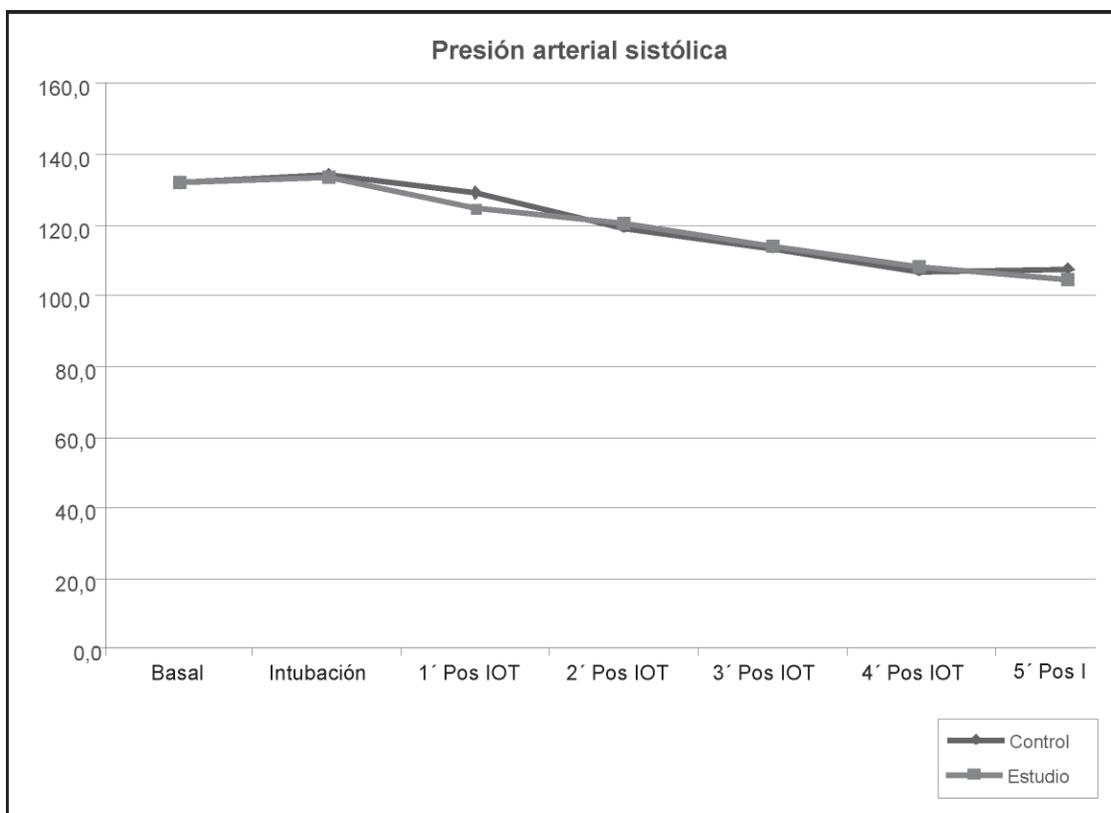
---

## RESULTADOS

En cuanto a edad, peso, género y ASA no hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio ( $P > 0,05$ ) (Tabla 1 para género). La tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) presentaron un patrón similar con leve incremento respecto al valor basal durante la laringoscopia e intubación y posteriormente con descenso progresivo hasta el minuto 5. No hubo diferencias significativas entre los grupos. (Tablas 2 y 3. Figura 2).

**Tabla 1.** Variable de género en cada uno de los grupos.

Género	Estudio: n (%)	Control: n (%)
Femenino	21 (35)	19 (31,6)
Masculino	9 (15)	11 (18,4)



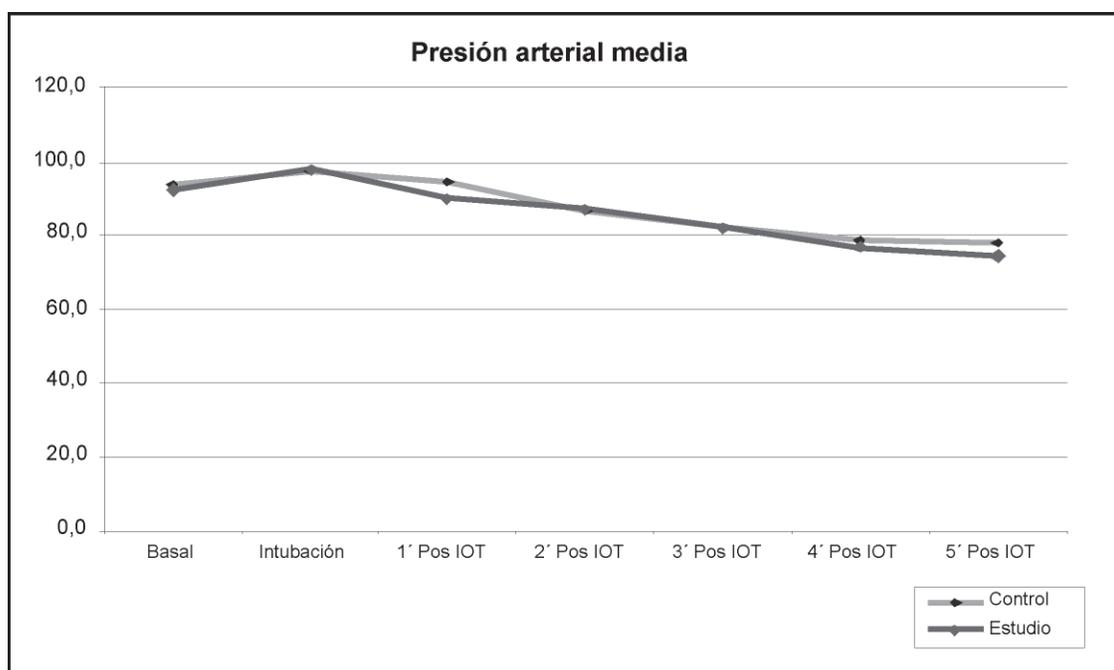
**Figura 1.** Tendencia de tensión arterial sistólica hasta el minuto quinto pos intubación por grupo de comparación.

**Tabla 2.** Tensión arterial diastólica hasta el quinto minuto pos intubación por grupo de comparación.

Estudio	Control	
Tensión arterial diastólica	X  ± D.E	X  ± D.E.P
Basal	73,2 ± 9,9	74 ± 10,6 0,79
Intubación	80,7 ± 20,8	79,3 ± 18 0,78
1' Pos IOT	74,4 ± 17,3	74,7 ± 16,40,94
2' Pos IOT	70,9 ± 17,6	67,7 ± 15,20,43
3' Pos IOT	62,7 ± 11,1	63,9 ± 14,30,74
4' Pos IOT	60,3 ± 11,2	62,2 ± 13,80,61
5' Pos IOT	58,7 ± 9,85	59,6 ± 9,9 0,77
Promedio	68,7	68,77 0,72

**Tabla 3.** Tensión arterial media hasta el quinto minuto pos intubación por grupo de comparación.

Estudio	Control	
Tensión arterial media	X  ± D.E	X  ± D.E.P
Basal	92,4 ± 13,2	93,4 ± 10,70,75
Intubación	97,7 ± 23,7	97,5 ± 22,90,96
1' Pos IOT	89,7 ± 19,9	94,1 ± 21,10,42
2' Pos IOT	87,2 ± 19,9	86,9 ± 17,70,95
3' Pos IOT	81,9 ± 15,3	81,9 ± 17,70,98
4' Pos IOT	76,7 ± 12,7	78,5 ± 13,90,64
5' Pos IOT	74,3 ± 12,5	77,9 ± 12,60,34
Promedio	85,7	87,1 0,72

**Figura 2.** Tendencia de tensión arterial media hasta el minuto quinto pos intubación por grupo de comparación.

La frecuencia cardiaca aumentó desde el momento de la intubación con respecto a los valores basales en ambos grupos de estudio. Posteriormente empezó a descender paulatinamente, logrando sus valores basales sobre el minuto 3 post-intubación para continuar descendiendo. No hubo diferencias estadísticamente significativas. (Figura 3).

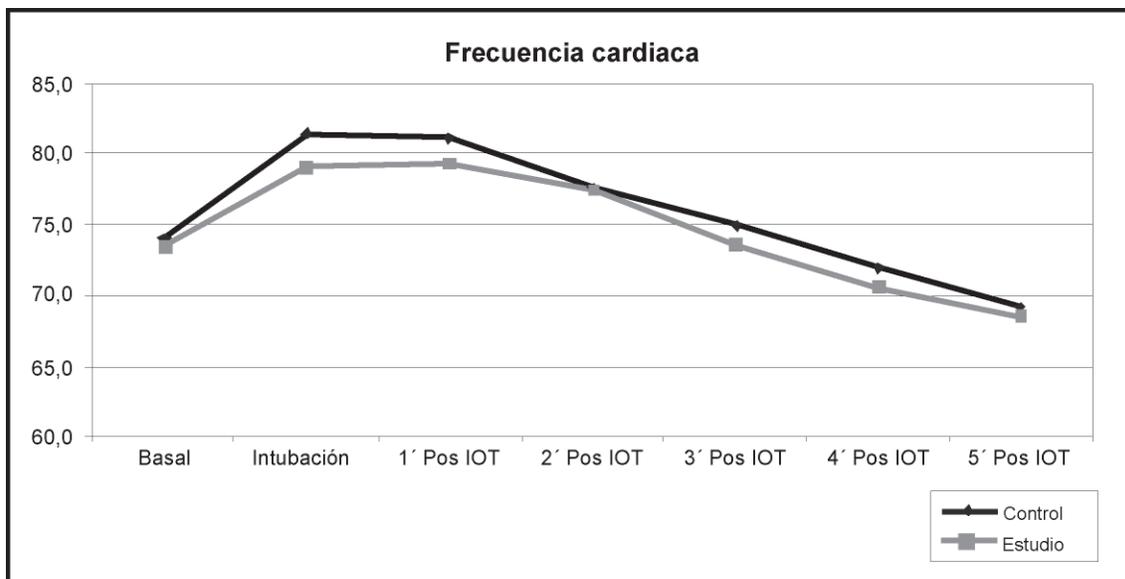
Cuando se realizó el análisis de la TAS, TAD, TAM y FC con el tiempo de laringoscopia e intubación, se encontró en ambos grupos que la probabilidad de taquicardia e hipertensión era mayor si la intubación se realizaba durante un tiempo mayor de 15 segundos. En el grupo estu-

dio (2 mg/kg) la probabilidad de que ocurra aumento de la TAS en pacientes que fueron intubados en un tiempo mayor a 15 segundos fue de 1,75 veces mayor que al intubar dentro de 15 los segundos (RR: 1,75 IC 95%: 0,15-21, P = 0,65).

No se reportó ninguna reacción adversa con los tratamientos aplicados ni complicaciones reportadas.

## DISCUSIÓN

Diferentes formas de administración de lidocaína, incluyendo la intravenosa, han mostrado resul-



**Figura 3.** Tendencia de frecuencia cardiaca hasta el quinto minuto pos intubación por grupo de comparación.

tados divergentes. Si bien no hay un consenso sobre su utilidad ni la dosis a utilizar, se mantiene en la práctica diaria del anestesiólogo como medicamento para atenuar la respuesta simpática a la estimulación de la vía aérea. En nuestro estudio con dosis de 2 mg/kg no se encontraron diferencias significativas respecto a la dosis usual de 1,5 mg/kg, manteniendo el concepto de reportes que comparan la respuesta hemodinámica de la lidocaína a dosis inferiores a 1,5 mg/kg. Abou-Madi, *et al.*<sup>(9)</sup> concluyen que hay protección contra la hipertensión arterial y taquicardia como consecuencia de la IOT con lidocaína aplicada dos a tres minutos antes de la laringoscopia, así como el estudio de Hamaya *et al.*<sup>(10)</sup> quienes también describen que lidocaína a 1,5 mg/kg disminuye la respuesta simpática resultado de la laringoscopia e intubación endotraqueal. Hidekazu Yukioka<sup>(11)</sup> demostró que la dosis de 2mg/kg de lidocaína endovenosa atenuaba la tos o "pujo" en la laringoscopia e intubación, aspecto que no fue medido en nuestro estudio pues nos basamos en cambios de tensión arterial y frecuencia cardiaca. En contraposición, Bent Joegensen<sup>(12)</sup> y otros estudios<sup>(13)</sup> informan que la lidocaína endovenosa a dosis de 1,5 mg por kilogramo no tiene ningún resultado satisfactorio en la atenuación de dicha respuesta ante el estímulo del sistema simpático, así como otros reportes<sup>(12)</sup> donde el uso de lidocaína endovenosa a dosis de 1,5 mg/kg no atenuó dicha respuesta ante el estímulo del sistema simpático, aspecto que no podemos afirmar o desvirtuar debido a que no tuvimos grupo placebo de comparación.

En nuestro estudio la dosis de lidocaína fue llevada a 2 mg/kg, buscando mejorar la respuesta hemodinámica durante laringoscopia e intubación, pretendiendo demostrar disminución de la respuesta simpática respecto a la dosis de 1,5 mg/kg, conservando una dosis segura. Sin embargo, no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos que demuestren dicha hipótesis. En nuestro estudio la PAS, PAD, PAM y FC posterior a la laringoscopia e intubación no registraron variaciones mayores del 10% aceptado en la práctica anestésica.

Al igual que los estudios reportados en la literatura<sup>(12-15)</sup> no se evidenciaron efectos adversos dentro de este estudio a pesar del incremento de la dosis de lidocaína a 2 mg/kg.

## CONCLUSIONES

No hubo diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en la tensión arterial ni frecuencia cardiaca (como variables hemodinámicas) durante la laringoscopia e intubación endotraqueal cuando se administró lidocaína a 2,0 mg/kg al compararla con dosis de 1,5 mg/kg, por tal razón no podemos recomendar la dosis de 2 mg/kg. No hubo comparación contra placebo, por lo tanto no se puede afirmar en este estudio que la lidocaína no tenga el efecto deseado, sólo podemos afirmar que entre una dosis de 1,5 mg/kg y otra de 2 mg/kg no hubo diferencia en cuanto a atenuación de las presiones arteriales sistólica,

diastólica y media y frecuencia cardiaca durante la laringoscopia e intubación endotraqueal.

De otro lado, podemos concluir que la intubación endotraqueal realizada en un tiempo menor a 15 segundos disminuye las posibilidades de aumento de frecuencia cardiaca y tensión arterial.

No hubo reacciones adversas o complicaciones en ninguno de los dos grupos con la administración de lidocaína y por tal motivo se continúa considerando un fármaco seguro.

---

## REFERENCIAS

- Russel WJ, Morris RG, *et al.* Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *British Journal of Anesthesia* 1981;53:837-839.
- Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *British Journal of Anesthesia* 1987;295-299.
- Kindler *et al.* Effects of intravenous lidocaine and esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 1996;8:491-496.
- Helfman SM, Gold MI, De Lisser EA, *et al.* Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol. *Anesthesia & Analgesia* 1991;72:482-486.
- Kindler CH, Schumacher PG, Schneider MC, Urwyler A. Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a double-blind, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 1996;8:491-496.
- Idit Matot, MD, J. Y. Sichel, MD. The Effect of Clonidine Premedication on Hemodynamic Responses to Microlaryngoscopy and Rigid Bronchoscopy. *Anesthesia & Analgesia* 2000;91:828-833.
- Ministerio de la Protección Social. *Resolución número 2378 de 2008* (junio 27). Págs. 1-93.
- Ministerio de Salud. *Resolución número 8430 de 1993* (octubre 4). Págs. 1-19.
- Abou-Madi, *et al.* Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation. *Canadian Anaesthetists' Society journal* 1977;24:12-19.
- Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000;93-95.
- Yukioka H. Intravenous Lidocaine as a Suppressant of Coughing during Tracheal Intubation. *Anesthesia & Analgesia* 1985; 1189-1192.
- Chraemmer-Jørgensen B. Lack of Effect of Intravenous Lidocaine on Hemodynamic Responses to Rapid Sequence Induction of General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1986;65:1037-1041.
- Villalonga Morales A, Lapena Bayo E. La respuesta refleja a la laringoscopia y la intubación traqueal. *Revista española de anestesiología y reanimación* 1990;37: 373-377.
- Hidekazu Yukioka. Intravenous Lidocaine as a Suppressant of Coughing during Tracheal Intubation. *Anesthesia & Analgesia* 1985; 1189-1192.
- Abou-Madi, *et al.* Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation. *Canadian Anaesthetists' Society journal* 1977; 24:12-9.



# POSGRADOS CLÍNICOS

## ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

Registro ICFES No. 111456140404100113100

Creada mediante acuerdo Consejo Superior Universitario No. 009 del 10-05-1999

Registro calificado de calidad Res. No 3299 del 3-06-2008, Ministerio de Educación Nacional.

Denominación Académica: Programa de Especialización en Epidemiología  
Modalidad: Semipresencial  
Duración: 1 año  
Cupos: 30 Anuales  
Título: Especialista en Epidemiología

## ESPECIALIZACIÓN EN ENFERMERÍA NEFROLÓGICA Y UROLÓGICA

Registro calificado MEN No. 9906 de Diciembre 23 de 2008.

Denominación Académica: Programa de Especialización en Enfermería Nefrológica y urológica  
Modalidad: Presencial  
Duración: 3 semestres  
Cupos: 6 Anuales  
Título: Especialista en Enfermería Nefrológica y urológica

## ESPECIALIZACIÓN EN ENFERMERÍA CUIDADO CRÍTICO

Registro calificado MEN No. 9905 de Diciembre 23 de 2008.

Denominación Académica: Programa de Especialización en Enfermería Cuidado Crítico  
Modalidad: Presencial  
Duración: 3 semestres  
Cupos: 6 Anuales  
Título: Especialista en Enfermería Cuidado Crítico

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Yahira Rossini Guzmán S.\*†, Olga Lucía Estrada Z.\*,  
Paola Andrea Tejada M.\*, Osvaldo Crespo\**

# FACTORES RELACIONADOS CON ADHERENCIA A UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN

*Factors related to adherence to a rehabilitation program*

*Fecha de recibido: 5 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 29 de abril de 2010*

**Resumen.** La falta de cumplimiento por parte del paciente de un programa de rehabilitación se refleja en la pérdida de logros obtenidos, lo cual hace necesario conocer los factores que pueden llevar a pérdida de continuidad del tratamiento.

Los objetivos son determinar los factores que intervienen en la adherencia de los pacientes a un programa de rehabilitación integral, describir y analizar las razones planteadas por los pacientes cuando fallan en el cumplimiento de las recomendaciones en un programa de rehabilitación integral.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio cualitativo de tipo análisis paradigmático con codificación axial, basado en siete grupos focales que incluían terapeutas, pacientes, familiares de pacientes adultos, de pacientes niños y de pacientes adolescentes.

**Resultados:** se encontró que familiares y pacientes coinciden en que la falta de tiempo y el cansancio son las principales dificultades para desarrollar las actividades propuestas por los terapeutas. En cuanto a los terapeutas, hay diferencias en los conceptos sobre adherencia ya que en algunos casos las definiciones se acercan más al cumplimiento y la obediencia que a una participación activa del paciente en su proceso.

**Conclusiones:** un programa que pretenda mejorar la adherencia en los pacientes debe tener un enfoque bio-psico-social. Conocer las condiciones que se asocian a una mayor o menor adherencia permite mejorar la efectividad de las intervenciones que implican colaboración y seguimiento instruccional por parte del paciente y eliminar las dificultades que puedan depender del equipo terapéutico, del diseño del programa de rehabilitación o de la institución propiamente dicha.

**Palabras clave:** rehabilitación, adherencia, cooperación del paciente.

**Abstract.** Lack of completion of a rehabilitation program on the part of the patient is reflected in the loss of achievements. For this reason it is necessary to know the factors that can lead to loss of continuity in the treatment.

The aims of this study are: to determine the factors involved in patients' adherence to an integral rehabilitation program and to describe and analyze the reasons that patients had, to not follow the recommendations of an integral rehabilitation program.

**Materials and methods:** a qualitative study of paradigmatic axial-coding analysis was conducted, based on 7 focus group including therapists, patients and adults, children, adolescents' relatives.

\* Universidad de la Sabana, Clínica Universitaria Teletón.

† Correo electrónico: yahira.guzman@unisabana.edu.co Tel. (571) 8615555 ext. 2611/2646.

**Results.** Different groups interviewed showed a wide range of concepts related to rehabilitation. Both relatives and patients agreed on the lack of time and fatigue as the main difficulties to perform the activities recommended by the therapists.

As for the therapists, there are differences with respect to the concepts about adherence since in some cases the definitions are closer to patients' attendance and obedience than to a patient's active participation.

**Conclusions.** The results indicate that a program that aims to improve adherence among patients must have a biopsychosocial approach. Knowing the conditions associated with more or less adherence to the program will allow to improve the effectiveness of the interventions implying collaboration instructional follow-up. It will also allow to overcome the difficulties that may depend upon the therapeutic team, the rehabilitation program design or the institution itself.

**Key words.** Rehabilitation, adherence, patient compliance.

---

## INTRODUCCIÓN

Existe una controversia con el uso de los términos cumplimiento y adherencia para definir de la mejor forma el compromiso de un paciente con el tratamiento. La palabra cumplimiento hace referencia a un paciente pasivo que obedece las órdenes médicas e implica que el paciente está conforme con los objetivos definidos por el área médica, la cual siempre se encuentra en una posición de autoridad<sup>(1,2)</sup>. Esto implica que el experto se pronuncia de forma unilateral acerca del régimen que debe seguir el paciente dentro de un modelo paternalista<sup>(1,2)</sup>. Por el contrario, el término adherencia captura adecuadamente la complejidad del acto médico, caracteriza al paciente como independiente y autónomo y le asigna un rol voluntario y activo a la hora de definir los objetivos del tratamiento médico<sup>(1)</sup>. Algunos autores han sugerido que cambiar el término cumplimiento por el de adherencia refleja un cambio en la forma de entender la relación médico-paciente hacia un paradigma social; esto hace que los equipos de salud estén conscientes de la independencia de los pacientes y su capacidad de tomar decisiones en los procesos<sup>(1)</sup>. Por este motivo, el concepto de adherencia será el que se utilizará a lo largo de este trabajo.

Los programas de rehabilitación tienen como objetivo mejorar la calidad de vida y el bienestar psicológico, reducir síntomas, como el dolor<sup>(3)</sup>, mejorar la funcionalidad y retornar, en los casos que sea posible, al estado premórbido de la forma más eficiente posible. En ocasiones pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos requieren como parte de su recuperación ingresar a un programa de rehabilitación en el cual se les brinde un manejo integral por las diferentes áreas terapéuticas en relación con su patología específica<sup>(4)</sup>. Históricamente los programas de rehabilitación nacieron después de la segunda guerra mundial, cuando la intención era restaurar la funcionalidad de los soldados lesionados; actualmente existen estudios que demuestran que el diseño de estos programas debe estar encaminado a responder a las necesidades de los pacientes según su condición particular y con los recursos disponibles en los países en desarrollo<sup>(5-9)</sup>. Dependiendo del tipo de evento, la adherencia a los protocolos de rehabilitación típicamente involucra la participación activa en una serie de modalidades terapéuticas en la clínica y en casa<sup>(5,6)</sup>. Se ha señalado que los comportamientos adherentes son los principales componentes de una rehabilitación exitosa<sup>(5)</sup>. A pesar de su importancia, los estudios muestran de bajos a moderados porcentajes de adherencia: 35% de adherencia completa a planes caseeros de terapia física, abandonos del 30% al 80% en programas de rehabilitación cardiaca y 40% al 91% de adherencia en programas de rehabilitación por lesiones deportivas<sup>(5)</sup>. Un estudio en pacientes con dolor crónico mostró poca adherencia para continuar con un régimen de ejercicios una vez terminada la fase inicial de rehabilitación<sup>(7)</sup>.

Algunos estudios sobre la participación de los pacientes en programas de rehabilitación proponen un modelo socioecológico para entender los múltiples niveles que actúan como barreras, incluyendo el intrapersonal, interpersonal, organizacional, político y comunitario<sup>(4)</sup>. Las barreras intrapersonales descritas incluyen la falta de compromiso y motivación del paciente; sin embargo, clásicamente la falta de motivación ha sido etiquetada en forma negativa, considerando que los pacientes reticentes a los tratamientos tienen falta de adherencia, cosa que en realidad no es cierta en todos los casos<sup>(4,5,8,9)</sup>, la percepción de bienestar, la aceptación de reglas<sup>(10)</sup>, la creencia en la eficacia del tratamiento, la tolerancia al dolor, las alteraciones emocionales y la creencia en la capacidad de realizar las actividades prescritas<sup>(5)</sup>. La depresión

tiene una influencia significativa en la adherencia<sup>(11)</sup>. Las barreras interpersonales incluyen la falta de apoyo familiar o médico<sup>(4,10)</sup>. Las barreras organizacionales incluyen problemas de transporte, largas distancias hasta los centros de rehabilitación y problemas laborales que impiden asistir a los programas o seguir sus recomendaciones<sup>(4)</sup>. Otros factores descritos socialmente se deben principalmente a limitaciones económicas que impiden seguir los protocolos de rehabilitación; en muchos casos las limitaciones dependen de los pacientes, pero en otros casos dependen de los sistemas de salud de cada país y del costo individual de cada una de las estrategias del manejo en la rehabilitación, ya sean ambulatorias, institucionales o domiciliarias<sup>(4,12)</sup>. Factores ambientales o situacionales que afectan la adherencia incluyen los horarios de atención clínica, la comunicación, el apoyo de los terapeutas y las expectativas del profesional sobre el comportamiento del paciente<sup>(4)</sup>.

Por lo anterior se recomienda que para maximizar la participación de los pacientes en los programas debe tenerse en cuenta sus características sociales y las necesidades individuales<sup>(8)</sup>. Entender las barreras de los pacientes en múltiples niveles es necesario para desarrollar estrategias más efectivas que favorezcan que el paciente se involucre activamente en un programa de rehabilitación<sup>(4)</sup>.

El programa integral de rehabilitación (PIR) que se lleva a cabo en la Clínica Universitaria Teletón tiene como base un trabajo interdisciplinario liderado por un especialista en medicina física y rehabilitación. Las principales disciplinas que intervienen en las diferentes patologías que se tratan en el programa son trabajo social, psicopedagogía, neuropsicología, fonoaudiología, terapia ocupacional, enfermería, salud mental (área liderada por psiquiatría, apoyada por psicología) y terapia física.

Según los requerimientos de cada caso los pacientes son valorados por neurología, urología, ortopedia, pediatría, neuropediatría y cirugía plástica. Cuando ingresa un paciente, todo el equipo evalúa su situación y condición, realiza un diagnóstico-pronóstico por medio del cual se decide el tratamiento por seguir, su debida intensidad y los logros que se espera obtener en un período de tiempo determinado. Al final de cada mes, se realiza una nueva sesión llamada Junta de Revaloración, donde se hace un seguimiento detallado del progreso del paciente, una evaluación de los logros con el fin de planificar

los pasos siguientes del tratamiento. De esta manera, el proceso de monitoreo es permanente y el paciente junto con su familia están al día en cuanto a la evolución real y perspectiva de la rehabilitación. Las diferentes tareas, recomendaciones y ejercicios dados por el equipo para ser realizados por los pacientes en casa o una vez termine la fase de rehabilitación son denominados planes caseros de rehabilitación. Del seguimiento de estas indicaciones depende en gran parte la preservación de los logros obtenidos en el programa de rehabilitación como tal.

A pesar de las limitaciones del sistema de salud, en lo relacionado con la rehabilitación física y mental de los pacientes, la Clínica Universitaria Teletón ha logrado ofrecer un servicio de calidad, que según la percepción de los pacientes es de alta calidad. Sin embargo, la falta de seguimiento de los planes caseros ha hecho que muchos pacientes, una vez en su casa, vayan perdiendo los logros adquiridos, lo cual podría ser interpretado como falta de efectividad del programa de rehabilitación; por eso es importante determinar los factores asociados a la buena o mala adherencia de los pacientes, con el fin de tomar las medidas necesarias en beneficio de los mismos a largo plazo, teniendo en cuenta que existen pocos estudios adelantados en la población colombiana.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cualitativo de tipo análisis paradigmático con codificación axial, basado en grupos focales. Inicialmente, se tomó una muestra de tipo no probabilística de los siguientes grupos: terapeutas, familiares de pacientes niños, familiares de pacientes adolescentes, familiares de pacientes adultos y pacientes. Se buscó en estos grupos, participantes con diferentes características en género, patología y edad. Como criterio de inclusión en el grupo de pacientes, estos debían tener una condición médica estable. Los criterios de exclusión eran pacientes o familiares con alteraciones cognoscitivas o retardo mental, aquellos que no aceptaron participar en el estudio y/o cuya condición médica no fuera estable. En total se realizaron siete grupos focales: uno con pacientes, uno con terapeutas, uno con familiares de pacientes niños, uno con familiares de pacientes adolescentes y tres con familiares de pacientes adultos.

Se emplearon cuatro tipos de guía para entrevista semiestructurada, según el tipo de grupo

al cual estaba dirigida. Los grupos focales fueron grabados y se realizó la transcripción de cada uno. Estas transcripciones se revisaron para generar categorías; estas categorías se codificaron como unidades significativas y se generaron grupos de los códigos conforme con su frecuencia y contenido. Finalmente, se construyeron categorías analíticas desde donde se realizó la interpretación. Para procesar la información de los grupos focales y realizar el análisis de su contenido, se empleó el programa Atlas-ti, versión 5.0.

La totalidad de los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado donde aceptaban participar voluntariamente. Para la realización de este estudio se solicitó y obtuvo aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana.

## RESULTADOS

### Análisis de contenido según tópicos y categorías en estudio en terapeutas

Este grupo estuvo conformado por terapeutas del área física ocupacional y del lenguaje, psicopedagogos, psicólogos y trabajo social.

Dentro del concepto de los terapeutas entrevistados sobre la definición de adherencia llamó la atención que esta se ubicó en dos extremos. Por un lado, están las definiciones que implican que los pacientes son receptores pasivos de las indicaciones del grupo terapéutico y, por otro, hay definiciones que favorecen la concep-

ción de adherencia como una responsabilidad conjunta de los pacientes y su equipo de manejo. Este aspecto es importante ya que, como se verá más adelante, el concepto que se maneje va a influir en la forma en que se evalúa y en lo que se espera del cumplimiento de los pacientes (Tabla 1).

Al preguntar específicamente por el origen de estos conceptos sobre adherencia, se observó que la formación profesional determina de alguna forma el conocimiento sobre el tema. Mientras que las psicólogas refieren conocer por su entrenamiento la definición de adherencia y los factores asociados, los otros terapeutas no refieren haber adquirido estos conocimientos en la universidad y relacionan su aprendizaje con la práctica y la experiencia.

Frente a los factores que pueden asociarse a una mayor o menor adherencia esta fue la categoría que obtuvo la mayor fundamentación (número de unidades de análisis = 27). Se observa cómo la identificación de factores se correlaciona con un modelo teórico de tipo social-ecológico en donde se identifican factores intrapersonales (conocimientos, actitudes, creencias, rasgos de personalidad), factores interpersonales (redes de apoyo familiar), factores institucionales, comunitarios y de políticas de salud (Tabla 2). En cuanto a los métodos de evaluación de la adherencia terapéutica estos son de tipo subjetivo, y se basan en la obtención de informes de otros miembros del equipo y la impresión clínica sobre la adherencia observada por los terapeutas que llevan el caso (Tabla 3).

**Tabla 1.** Definiciones de adherencia sugeridas por terapeutas.

Conceptos relacionados	Fundamentación (NUA) <sup>(12)</sup>
Responsabilidad tanto de los pacientes como de los profesionales para que se logre mantener el compromiso del paciente de aceptación del tratamiento	4
Compromiso que debe asumir el paciente previo a su tratamiento	4
Implica la participación activa del paciente en el proceso desde su inicio	2
El paciente debe cumplir de forma total con todas las indicaciones que emiten los profesionales de la junta de evaluación ya que ellos saben qué es lo que el paciente necesita	2

**Tabla 2.** Factores asociados a la adherencia.

Factores asociados	Fundamentación (NUA)
Expectativas del paciente y de la familia previas al proceso a iniciar (factores de la red de apoyo e intrapersonales)	7
Apoyo de la familia (factores de la red de apoyo)	5
Rotación de terapeutas (factores institucionales)	4
Rasgos de personalidad y habilidades de afrontamiento del paciente y su familia (factores de la red de apoyo e intrapersonales)	3
La motivación del paciente para su ingreso al programa <sup>(12)</sup> (factores intrapersonales)	2
Áreas que presenten mayor dificultad <sup>(12)</sup> (factores intrapersonales)	1
Capacidad de transporte (factores externos)	1

**Tabla 3.** Métodos de evaluación de la adherencia.

Criterios	Fundamentación (NUA)
Cancelación frecuente de citas o incumplimiento de horarios	6
Pobre cumplimiento de planes caseros y tareas	3
Poca participación durante la terapia	1
No hay mantenimiento de logros observados en la terapia	1

### **Análisis de contenido según tópicos y categorías en familiares de los pacientes**

Inicialmente, se interrogó a los familiares sobre el concepto de rehabilitación; se encontraron desde respuestas sencillas ("que el paciente se recupere") hasta conceptos elaborados. Cuando se interrogó a profundidad sobre el significado práctico del término aparecen conceptos más complejos y divergentes, los cuales van desde una recuperación total hasta una mejoría funcional.

Estas respuestas se tornan aún más complejas ya que incluso una misma persona da definiciones que incluyen varios componentes, en ocasiones contradictorios; también la definen de una

forma diferente según se refieran a la rehabilitación de los demás o de sus propios familiares (Tabla 4). Una vez obtenidas estas definiciones se preguntó cuánto tiempo consideraban que debía permanecer un paciente en rehabilitación. En sus respuestas, también se encuentran grandes diferencias. Para algunos esta decisión debe tomarla el equipo profesional, mientras que para otros es la familia y el paciente quienes deben decidir la duración del programa. De igual forma, algunos afirman que es imposible definir un tiempo y que esta rehabilitación se debe hacer durante toda la vida, mientras que otros reconocen que una vez se planteen los objetivos de rehabilitación, el tiempo va a estar supeditado a que estos objetivos se cumplan. Aunque no es la

**Tabla 4.** *Conceptos o términos asociados expresados por los participantes.*

<b>Conceptos asociados al término rehabilitación</b>	
<b>Conceptos</b>	<b>Fundamentación (NUA)</b>
Mejoría funcional o física	11
Lograr una recuperación total de todas las habilidades y funciones afectadas por la enfermedad	8
Restablecer la mayor independencia posible	4
Lograr mayor funcionalidad	4
Mejorar autoestima	3
Mejorar calidad de vida	2
Potencializar capacidades residuales existentes	1

opinión predominante, cabe resaltar que hay familiares que piensan que la duración de la rehabilitación depende de las condiciones particulares del paciente; la duración de las terapias en la clínica es limitada, y debe distinguirse de la duración de la fase de mantenimiento, la cual tiene objetivos definidos y tiempos diferentes. Esta última posición es la más cercana a los objetivos propuestos por el programa.

Cuando se preguntó a los familiares quiénes debían ser los encargados de la rehabilitación de los pacientes, es llamativa la coincidencia en que esta debe ser un esfuerzo conjunto que involucra a médicos, terapeutas, al paciente y a su familia. Aún así, como se verá en la pregunta referente a la realización de planes caseros, en la práctica muchos dejan la responsabilidad del éxito de la rehabilitación exclusivamente en manos de los profesionales.

Con respecto a las dificultades para la realización de los planes caseros, esta fue la categoría que obtuvo la mayor fundamentación (número de unidades de análisis = 29). En este punto es importante señalar que dentro de las razones dadas se encuentran algunas creencias disfuncionales que de alguna forma contradicen el objetivo del programa de rehabilitación y de los planes caseros: el trabajo de rehabilitación se debe hacer exclusivamente en la clínica, no es necesario continuar el trabajo en casa más allá de lo ofrecido por la clínica, y la rea-

lización de los planes requiere un entrenamiento especialmente complejo del cuidador o delegarlo a nuevos terapeutas (Tabla 5).

Con el fin de obtener sugerencias que motiven a los familiares hacia los planes caseros de rehabilitación se les preguntó sobre estrategias para mejorar la realización de estos planes. Sus sugerencias se dividen en dos grupos importantes. Por un lado, la capacitación al cuidador por parte de la clínica para que les sea más fácil encargarse del manejo del paciente en casa; esto ayudaría con la seguridad de que la rehabilitación se está haciendo en forma correcta. El otro grupo de sugerencias se orientan a que la clínica instruya o motive a los pacientes con el fin de que estos colaboren más en casa.

Como categoría emergente en este grupo aparece el concepto de agotamiento del cuidador. Al respecto todos asumen que este se presenta siempre en mayor o menor grado. Afirman con claridad que el cansancio físico y emocional es inherente a los problemas de los pacientes y no el resultado de perder el afecto por el paciente. Este agotamiento puede llevar a que no se realicen los planes caseros o que incluso el cuidador incumpla con otras actividades de su vida diaria. Como formas de contrarrestar el efecto o la aparición del agotamiento refieren el relevo entre cuidadores y el apoyo por parte de terapeutas y especialistas.

**Tabla 5.** Principales dificultades para la realización de planes caseros según entrevistas a familiares.

Aspecto / categoría	Fundamentación (NUA)
Los familiares no tienen tiempo suficiente	10
El paciente o el cuidador se encuentran muy cansados para realizarlos	6
El paciente no colabora para su realización o no se siente motivado	4
Los cuidadores no se sienten lo suficientemente preparados o capaces para realizarlos <sup>(12)</sup>	4
Los planes caseros no son necesarios, es suficiente con el trabajo que se realiza en la clínica	4
No hay alguien que se encargue de hacerlos	2
Se considera que mientras el paciente esté en casa debe descansar	2

### **Análisis de contenido según tópicos y categorías en familiares de pacientes niños**

Para este grupo, el objetivo de la rehabilitación es restablecer en el niño, de forma progresiva y con un trabajo continuo, la mayor funcionalidad posible principalmente física y mentalmente con el fin de que puedan tener una mejor calidad de vida ahora y en el futuro. También reconocen que en los procesos de rehabilitación pueden tener cabida diferentes enfoques teóricos.

Para el grupo, los encargados de cumplir con los objetivos de rehabilitación propuestos son los padres y los profesionales del equipo. Para los profesionales, sus funciones son guiar y educar a los padres. El papel de los padres incluye comprometerse con el programa, participar de forma activa en las terapias para fomentar el aprendizaje, motivar a los hijos y reforzar el trabajo en casa.

Un aspecto recurrente en este grupo tiene que ver con la ansiedad generada por la inminencia de la terminación del PIR. Les preocupa que una vez terminado el programa disminuya la intensidad de las terapias y que además deban pagar por la realización de terapias adicionales. Además, pese a reconocer que la duración del programa es limitada en el tiempo, en el momento de una pronta salida, nuevamente aparecen ideas relacionadas con una permanencia indefinida.

Con el fin de conocer las dificultades para desarrollar las actividades propuestas en el PIR, se preguntó a los padres sobre el conocimiento que tenían con respecto a los planes caseros de rehabilitación. Si bien una de las madres reconoce en estos un aspecto punitivo: "Como diciendo mamita si no hace eso después no venga a lamentarse", la definición que hace el grupo es homogénea. Los definen como una serie de tareas de cada una de las áreas, y con características que permiten ser realizadas por los propios padres. Estas tareas deben ser permanentes y desarrollando rutinas; se reconoce que en cada una de las terapias se evalúa cómo se están llevando a cabo y se corrige a los padres en su realización.

Las dificultades reconocidas por los padres para llevar a cabo estos planes caseros incluyen la dificultad para organizar rutinas estructuradas en casa y el cansancio de los padres y los hijos cuando terminan cada jornada en la clínica. Algunos padres refieren que sus hijos no trabajan igual que en la clínica y reconocen que se cohiben de realizar algunos ejercicios por el miedo de no hacerlos correctamente.

Con el fin de obtener sugerencias que motiven a los padres de los niños hacia los planes caseros de rehabilitación, se les preguntó sobre alternativas que se deberían implementar para mejorar la motivación para la realización de planes caseros. En este caso, las sugerencias mencionadas se refirieron a alternativas que parten de los

propios padres. El miedo a hacer las cosas correctamente puede manejarse, según ellos mismos, preguntando a los terapeutas las veces que sea necesario y permitir que ellos evalúen el trabajo realizado por los padres. También sugieren, además de escuchar las explicaciones, escribirlas para revisarlas en casa. Otras alternativas interesantes que surgen de ellos mismos se refieren a que muchas actividades diarias pueden aprovecharse para hacer terapia (por ejemplo, ejercicios de fonoaudiología mientras están en el carro) e involucrar a los hermanos en los ejercicios, planteándolos como juegos.

### **Análisis de contenido según tópicos y categorías en familiares de pacientes adolescentes**

Para este grupo de madres, la rehabilitación es un proceso que inicia basado en un diagnóstico médico cuyos objetivos incluyen ofrecer una mejor calidad de vida y recuperar funciones cognitivas y motrices. Entienden el PIR como un programa donde después de una junta dirigida por un fisiatra se decide un plan en el cual el paciente va a tener acceso a todos los servicios terapéuticos. El trabajo del PIR se considera que debe ser realizado en un equipo que incluye al paciente, su familia y al área médica. Con respecto a la prelación de un área sobre otras, una de las madres aclaró que todas eran importantes y se complementaban entre sí. Para el resto, creen más necesario el trabajo en terapia física y, dentro de esta, hidroterapia, sobre otras como psicopedagogía y psicología.

En cuanto a las expectativas con relación al programa de rehabilitación, las madres esperan una recuperación total o casi total de las funciones comprometidas así como la adquisición de independencia. En general, refieren que lo transcurrido del programa produce satisfacción con relación a lo esperado.

En relación con los aspectos positivos del programa, el grupo señala el trabajo interdisciplinario y destaca especialmente la atención empática por parte del equipo (NUA= 3).

En la entrevista a este grupo, fue llamativo el hecho de que el vínculo de todas ellas era madres-pacientes. Con base en esto y en lo observado en otros grupos, se indagó sobre quién o quiénes eran las personas que más se involucraban con el programa, quiénes actuaban como cuidadores principales o quiénes eran los responsables directos de la realización de los planes caseros (Tabla 6).

De manera similar a lo reportado en la literatura, en este estudio la mayoría de los familiares que asumían el cuidado del paciente eran mujeres, principalmente madres, lo cual puede explicarse por el papel de cuidadora que se les ha asignado tradicionalmente a las mujeres en la cultura colombiana. Al retroalimentar esta observación a las madres ellas suelen asumir su posición de cuidadoras justificando que deben ser las responsables de que el tratamiento se cumpla, cosa que no sucedería si se dejara en manos de otros. Este concepto se explica por las caracte-

**Tabla 6.** Aspectos favorables identificados en el PIR, según entrevistas a familiares.

Aspecto / categoría	Fundamentación (NUA)
Atención empática	11
Atención integral en equipos interdisciplinarios	7
Profesionalismo del personal médico y terapéutico	5
Estructura y recursos físicos	4
Posibilidad de recibir instrucción y educación en las diferentes áreas	2
Constancia	1
Atención personalizada	1

terísticas que ellas atribuyen a hombres y mujeres, donde los hombres son calificados como “torpes”, no son cuidadosos, están muy ocupados en sus trabajos y llegan cansados a la casa, su función es la de impartir disciplina y no conocen mucho del manejo de los hijos en casa. Esto también explica la división sexual del compromiso con la rehabilitación, ya que las principales tareas asignadas a los hombres son transportarlos de la casa a la clínica y viceversa y encargarse de aquellas tareas que impliquen mayor fuerza física.

Frente a la pregunta acerca de las dificultades que se pueden presentar para llevar a cabo las indicaciones de planes caseros propuestos por las diferentes áreas, las respuestas son la poca motivación del paciente para su realización y que no es suficiente el tiempo en casa para su realización.

### **Análisis de contenido según tópicos y categorías en pacientes adultos**

Inicialmente, se preguntó a los pacientes sobre concepciones relacionadas con el término rehabilitación. Para ellos consiste en ayudar al paciente a recuperar sus habilidades físicas, sus habilidades motoras, cognitivas y mejorar su calidad de vida y su independencia. Esta recuperación puede ser total o parcial dependiendo del diagnóstico. Refieren que para esto se requiere de la asesoría profesional de expertos. En cuanto a las áreas que hacen parte de un programa como el PIR, estos son enfáticos en afirmar que todas son igualmente importantes y resaltan que las áreas encargadas de la parte emocional son necesarias y en algunos casos primordiales en el proceso. Para los pacientes la responsabilidad de un plan de rehabilitación debe ser asumida como equipo conformado por el paciente, su familia y el personal tratante.

Respecto a las expectativas en relación con un programa de rehabilitación, se preguntó por el tiempo que ellos consideraban necesario. En este grupo coinciden en afirmar que la duración de un programa de rehabilitación varía de acuerdo con la patología de cada paciente, la forma en que responda a la rehabilitación, las características físicas de cada uno y el tiempo de evolución de la lesión. Esto hace que los tiempos iniciales dados por los especialistas puedan variar en función de la respuesta del paciente. En cuanto a lo que esperan lograr con el PIR los pacientes mencionan en primer lugar independencia (NUA = 3), seguido de recuperar la calidad de vida (NUA = 2).

Para indagar por las dificultades para desarrollar las actividades propuestas en el PIR se preguntó a los pacientes acerca de su conocimiento sobre los planes caseros de rehabilitación. Se refirieron a que es un complemento del trabajo realizado en la rehabilitación intrahospitalaria. También se refieren al manejo en el hogar de actividades y tareas terapéuticas. Esto no implica que el plan deba limitarse al hogar: incluye cualquier actividad o espacio donde se encuentre el paciente por fuera de la clínica. Este trabajo debe ser hecho por el paciente y su familia. Su objetivo es mantener y reforzar los logros adquiridos en la clínica, y de ser posible, mejorarlos. La rehabilitación pierde su eficacia si no se continúa en la casa. Por lo tanto, los planes caseros deben hacerse “de por vida”. Refieren que los planes entregados hasta el momento son sencillos de realizar, excepto por algunas áreas que requieren más esfuerzo físico.

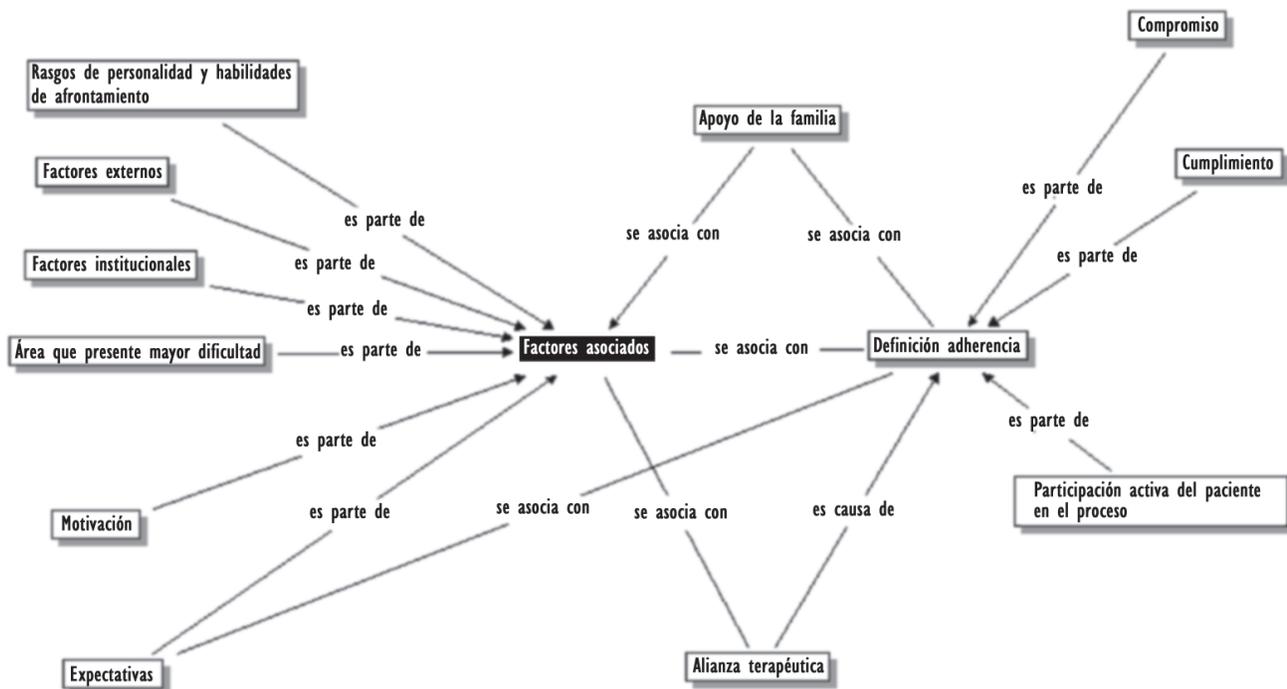
La principal dificultad para la realización de los planes caseros enunciada por los pacientes es el cansancio (NUA = 7) y la falta de tiempo. Refieren que en algunos casos se valen de la ayuda de los cuidadores para motivarlos a su realización a pesar de las dificultades.

---

## **DISCUSIÓN**

Los diferentes grupos entrevistados mostraron una amplia gama de conceptos relacionados con la rehabilitación. Dentro de estos, llama la atención que en su mayoría, especialmente los pacientes, manejan definiciones relacionadas a la rehabilitación similar a las estipuladas en el PIR. La excepción se ve en el grupo de familiares de pacientes adultos donde hay poca claridad respecto a las expectativas en relación con un programa de rehabilitación y a su misma definición, lo cual puede relacionarse directamente con dificultades de adherencia (Figura 1).

La mayor fortaleza exhibida por el Plan Integral de Rehabilitación estuvo constituida por la calidad humana y el empeño de los diferentes profesionales para brindar la mejor atención posible a sus pacientes. Este aspecto fue el más mencionado y común a todos los grupos entrevistados. Otros aspectos positivos de importancia fueron la atención integral en equipos interdisciplinarios y el profesionalismo del personal médico y terapéutico. Para todos los grupos es común la experiencia previa con otros equipos de rehabilitación. Si bien refieren que en su deseo de ingresar al PIR priman las valoraciones sobre los



**Figura 1.** Relaciones entre la definición de adherencia y los factores asociados al cumplimiento.

recursos tecnológicos, estructurales y la búsqueda de atención personalizada, la permanencia y adherencia al programa se debe en gran medida a la atención empática del equipo (Figura 2). La intervención en salud mental fue considerada por todos los grupos entrevistados como un elemento de vital importancia para la recuperación de un paciente con discapacidad.

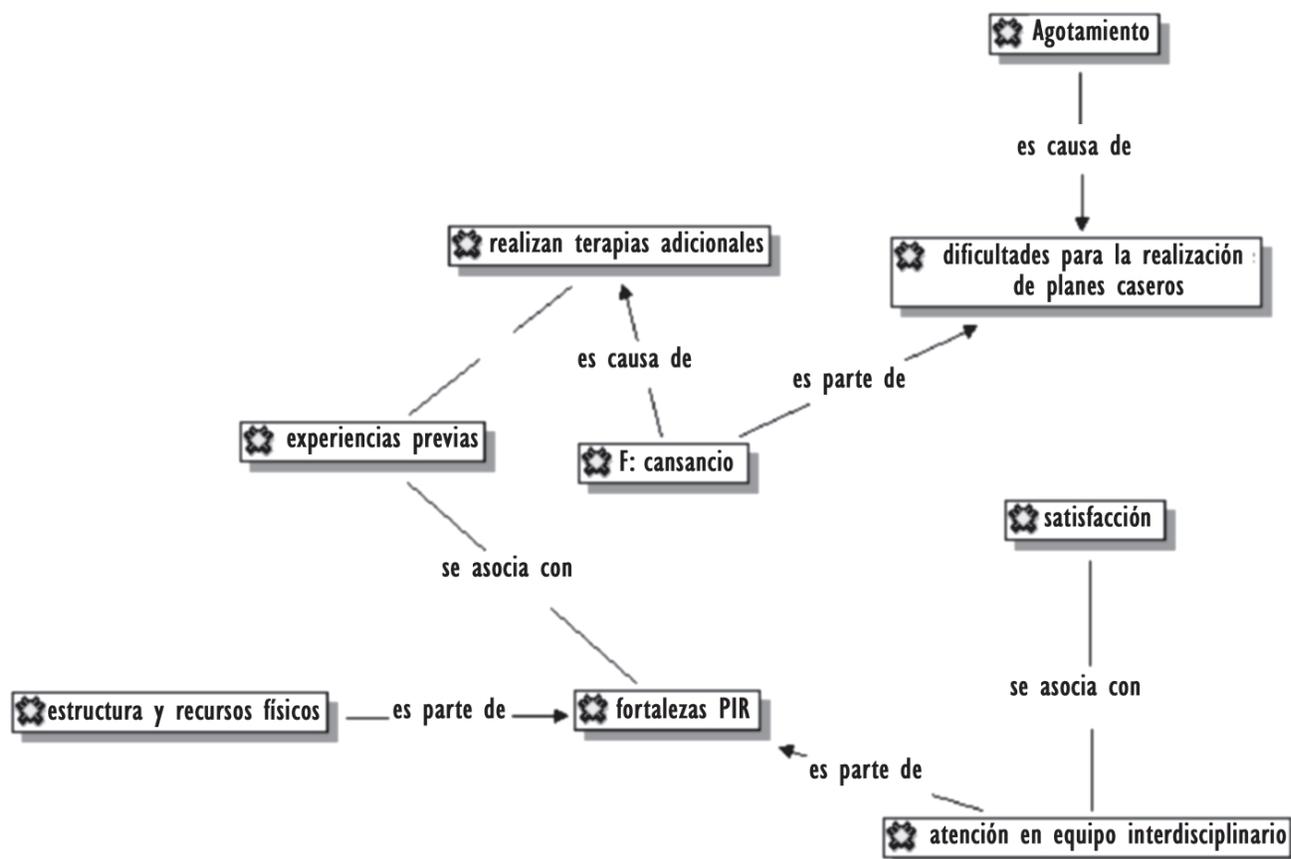
De forma similar a lo reportado en la literatura, en este estudio la mayoría de los familiares que actuaban como cuidadores eran mujeres. En el mismo orden de ideas, se encuentra que una de las principales características del cuidador es que éste debe disponer del tiempo suficiente para permanecer en la clínica con el paciente. Si este papel suele ser asumido por las mujeres, podría pensarse en dos posibilidades. Por un lado, posiblemente las mujeres realizan actividades no remuneradas, por ejemplo el hogar, lo cual facilita que puedan disponer más fácilmente del tiempo. Por el otro, si las mujeres trabajan, por su papel tradicional de cuidadoras deben ser ellas y no sus parejas quienes deben solicitar los permisos correspondientes para llevar a sus familiares, principalmente los hijos, a las terapias.

Respecto a los planes caseros, tanto los familiares como los pacientes coinciden en que la falta de tiempo y el cansancio son las principales difi-

cultades para desarrollar las actividades propuestas en el PIR. Esto se produce porque una vez terminado el programa, tanto los pacientes como sus cuidadores deben retomar sus actividades habituales y esto hace que la dedicación exclusiva a terapias de rehabilitación no sea posible. Además, dada la importancia del papel del cuidador para el cumplimiento de los planes caseros, si éste es quien presenta dichas dificultades, se verá interrumpido el trabajo en casa independientemente de la motivación del paciente.

En cuanto a los terapeutas, llama la atención cómo difieren en los conceptos sobre adherencia ya que en algunos casos las definiciones se acercan más al cumplimiento y la obediencia que a una participación activa del paciente en su proceso. La falta de uniformidad en estos conceptos dificulta saber cómo debe ser evaluada, utilizando métodos subjetivos como la impresión clínica, la cual tiene poca fiabilidad según lo reportado en la literatura. Igualmente, fue evidente la deficiencia generalizada existente en los programas de formación profesional del área de la salud en torno al tema de la adherencia.

A pesar de las dificultades señaladas, los terapeutas son claros en reconocer que un programa que pretenda mejorar la adherencia en los pacientes debe tener un enfoque biopsico-social.



**Figura 2.** Relaciones entre experiencias previas, fortalezas del PIR y dificultades para la realización de planes caseros.

Refieren que respecto al aporte que podrían hacer desde su oficio, ofrecen un trato profesional y empático a sus pacientes lo cual, como ya se mencionó, es reconocido y valorado muy positivamente por pacientes y familiares.

En relación con todo lo señalado, valdría la pena diseñar estrategias de adherencia a los planes caseros y al PIR con los datos obtenidos de todos los participantes del programa de rehabilitación con el fin de que la riqueza de saberes y puntos de vista se vea efectivamente representada en proyectos destinados a mejorar el bienestar de los pacientes con discapacidad y la eficacia del programa de rehabilitación.

### SOPORTE FINANCIERO

Este artículo contó con la aprobación y financiación de la Clínica Universitaria Teletón y la Universidad de La Sabana, fue aprobado por el comité de bioética, y no hay conflictos de intereses.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes y los terapeutas del Plan de Rehabilitación de la Clínica Universitaria Teletón, Chía/Colombia, quienes nos colaboraron en la realización de los grupos focales.

### REFERENCIAS

1. Lutfey KE, Wishner WJ. Beyond "compliance" is "adherence". Improving the prospect of diabetes care. *Diabetes Care* 1999; 22:635-639.
2. Tacchi MJ, Scout J. *Mejora de la adherencia terapéutica en la esquizofrenia y el trastorno bipolar*. Madrid: Wiley; 2005.
3. Schneider H, Cristian A. Role of rehabilitation medicine in the management of pain in older adults. *Clinical Geriatric Medicine* 2008;24:313-334.

4. Duxbury P. The physician-owned physical therapy department. *Orthopedic Clinics of North America* 2008;39:49-53.
5. Brewer BW, Cornelius AE, Van Raalte JL, et al. Age-related differences in predictors of adherence to rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Athletic Training* 2003;38:158-162.
6. Abhilash KD, Grossberg GT, Dharmesh NS. Activities of daily living in patients with dementia clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS Drugs* 2004;18:853-875.
7. Hartigan C, Rainville J, Sobel JB. et al. Long-term exercise adherence after intensive rehabilitation for chronic low back pain. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000;32:551-557.
8. Jolly K, Taylor R, Lip GYH, et al. The birmingham rehabilitation uptake maximisation study (brum). Homebased compared with hospital-based cardiac rehabilitation in a multi-ethnic population: cost-effectiveness and patient adherence. *Health Technology Assessment* 2007;11:1-118.
9. Maclean N, Pound P, Wolfe C, et al. The concept of patient motivation a qualitative analysis of stroke professionals' attitudes. *Stroke* 2002;33:444-448.
10. Hershberger PJ, Robertson KB, Kimberly B, et al. Personality and appointment-keeping adherence in cardiac rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 1999;19:106-111.
11. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ. et al. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2002;22:40-46.
12. Moffa-Trotter M, Anemaet W. Cost Effectiveness of Home Rehabilitation: A Literature Review. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 1999;14:1-33.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Claribel Arias Peña\**, *Angélica Díaz\*\**, *Isaías Andrade\*\*\**

# EVALUACIÓN DE LOS ATRIBUTOS DEL SISTEMA DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA EN EL DEPARTAMENTO DEL HUILA DURANTE EL 2008

*Evaluation of the surveillance system attributes in public health in the Department of Huila in 2008*

Fecha de recibido: 9 de abril de 2010 • Fecha de aprobación: 30 de mayo de 2010

**Resumen.** Con el objetivo de evaluar el cumplimiento de los atributos del sistema de vigilancia epidemiológica del departamento del Huila, se realizó un estudio de tipo descriptivo evaluativo, de corte transversal, al sistema SIVIGILA durante el año 2008; se incluyeron 43 Unidades Primarias Generadoras de Datos. Se evaluó el cumplimiento de seis de los atributos propuestos por la Organización Mundial de la Salud, a saber: simplicidad, aceptabilidad, flexibilidad, integralidad, valor predictivo positivo y sensibilidad, aplicando una metodología desarrollada en Cuba y adaptada para este estudio, que consiste en la aplicación de un cuestionario para probar el valor predictivo positivo y la sensibilidad de tres eventos de vigilancia en salud pública: dengue clásico y hemorrágico, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y accidente ofídico.

Los datos fueron depurados y procesados en Excel. Se buscaron proporciones con su respectivo intervalo de confianza para evaluar significancia estadística, indicadores, tabla de 2x2 y concordancia aplicando la prueba Kappa.

Los resultados encontrados fueron: solamente el 14% de las instituciones considera el sistema simple, el 56% cree cumplir con el atributo de aceptabilidad, el 30%

encuentra el sistema flexible, el 56% califica como “regular” el atributo de integralidad, los atributos de sensibilidad y VPP son muy deficientes para la mayoría de los eventos vigilados y no hay concordancia en los sistemas de registros de atención de salud y SIVIGILA.

**Palabras clave:** SIVIGILA, atributos vigilancia, evaluación sistema vigilancia, Huila.

**Abstract.** Descriptive, evaluative and cross-sectional study on the SIVIGILA system was carried out aiming at assessing the attributes compliance of the epidemiologic surveillance system in the Department of Huila in 2008. The study included 43 Data-generating Primary Units. It was evaluated the compliance of six attributes proposed by World Health Organization namely: simplicity, acceptability, flexibility, integrity, positive predictive value and sensitivity.

It was used a methodology developed in Cuba and adapted for this study, consisting of the application of a questionnaire and testing the positive predictive value and sensitivity of three events of public health surveillance: classic and hemorrhagic dengue, pulmonary and extrapulmonary; and ophidism accident.

\* Correo electrónico: claribel\_arias@hotmail.com

\*\* Correo electrónico: angelicayuranidiaz@gmail.com

\*\*\* Correo electrónico: isaiasandrade38@yahoo.es

Data were refined and processed by using Excel. It was intended to have proportions with their respective confidence interval to assess statistical significance, indicators, table 2x2 and concordance by applying Kappa test.

The results were as follows: only 14% of institutions consider the system to be simple, 56% of them believe to meet the acceptability attribute, for 30% of them the system is flexible, 56% qualify as "regular" the attribute of integrality, the sensitivity and PPV attributes are very poor for most of the events monitored and there is no concordance in the health care record systems and SIVIGILA.

**Key words:** SIVIGILA, surveillance attributes, surveillance system assessment, Huila.

## INTRODUCCIÓN

Los progresos en el concepto de la salud pública a nivel mundial y en nuestro país han traído consigo el desarrollo de la vigilancia epidemiológica, introduciendo nuevos enfoques y dirigiéndola hacia aspectos más amplios, que permitan una mejor efectividad y cobertura del sistema para la identificación de los eventos de interés en salud pública de las comunidades<sup>(1,2)</sup>. Así mismo el sistema de vigilancia que se estableció en cada país debe cumplir con el objetivo fundamental de proporcionar una información que sirva para el control de enfermedades<sup>(3,4)</sup>.

La evaluación, como proceso de búsqueda de elementos que permitan emitir un juicio de valor sobre una actividad u objeto, requiere de un riguroso proceso de recolección de información, necesario para conformar un criterio lo más cercano posible a lo que se ha logrado o lo que realmente es con determinada actividad, con relación a lo que se debía lograr o ser. La evaluación, por lo tanto, es un procedimiento complejo, el cual ha sido abordado y desarrollado por numerosos autores y se concibe cada vez más como un proceso de análisis e investigación dirigido a estimar el valor y la contribución de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo en cuenta su impacto económico y social<sup>(1)</sup>.

Es por esto que la evaluación de los sistemas de vigilancia permite realizar el mejor uso de los recursos de salud pública, certificando que estén bajo vigilancia solo los programas importantes y que los sistemas funcionen eficientemente<sup>(6,7)</sup>. En Colombia las investigaciones de este tipo han sido muy pocas; en la región huilense son nulas. Con base en este vacío de conocimiento eviden-

te en la región y con el deseo de contribuir al seguimiento de las acciones implementadas para el control y erradicación de las enfermedades de interés en salud pública es que se han definido en los objetivos del sistema.

En la actualidad los 37 municipios del departamento del Huila han implementado el Sistema de Vigilancia de Salud Pública SIVIGILA. Esta investigación tiene como objetivo evaluar el cumplimiento de los atributos de simplicidad, aceptabilidad, flexibilidad, integralidad, sensibilidad y valor predictivo positivo del sistema de vigilancia epidemiológica en el departamento; se plantea conocer qué tan efectiva fue esta vigilancia en el departamento del Huila durante el año 2008.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo descriptivo, evaluativo de corte transversal. Consistió en aplicar en 43 Unidades Primarias Generadoras de Datos del departamento del Huila un método para realizar la evaluación del Sistema de Vigilancia en Salud Pública, SIVIGILA; se enfocó en medir el proceso de seis de los atributos básicos de un sistema de vigilancia para que se considere efectivo: simplicidad, aceptabilidad, flexibilidad, integralidad y calcular la sensibilidad y el valor predictivo positivo para tres eventos de interés en salud pública en el sistema de vigilancia en el departamento del Huila en el 2008, que cuenta con 83 Unidades Primarias Generadoras de datos activas. Para realizar el estudio se aplicó un cuestionario hecho para el país de Cuba, con una serie de preguntas que responden a los diferentes atributos del sistema de vigilancia. El estudio se realizó a 43 instituciones escogidas por conveniencia, aprovechando su asistencia a una convocatoria realizada por el grupo de vigilancia en salud pública de la Secretaría de Salud Departamental; esto se determinó así debido a que a esta reunión asisten los coordinadores de la vigilancia de cada Institución Prestadora de Servicios de Salud con el sistema de vigilancia implementado. Se realizó una prueba piloto para valorar la confiabilidad y validez del cuestionario, y para detectar los posibles sesgos de medición con el fin de corregirlos. Se entregó a cada asistente representante de cada institución el cuestionario, el cual fue respondido registrando solamente el nombre de la institución como identificación; de acuerdo con el cuestionario, cada respuesta a cada pregunta se califica con un 0 y 1 (Anexo 1).

Para evaluar los atributos cuantitativos, sensibilidad y el VPP se utilizó el sistema SIVIGILA como herramienta para el reporte de vigilancia y se contrastó con el sistema de registro individual de prestación de servicios en salud (RIPS) como modelo de referencia; se calificaron por medio de proporciones con su respectivo intervalo de confianza para evaluar significancia estadística, indicadores, tabla de 2x2 y concordancia aplicando la prueba Kappa, según el esquema que se muestra en la Figura 1.

		RIPS	
		+	-
SIVIGILA	+	a	b
	-	c	d

**Figura 1.** Esquema de evaluación de los atributos de sensibilidad y VPP.

Para evaluar los atributos se realizó el análisis de tres enfermedades: dengue (clásico-hemorrágico), tuberculosis (pulmonar-extra-pulmonar) y accidente ofídico, por ser estas de mayor reporte y control en el sistema, tomando como "prueba de oro" los reportes de registro de atención en salud (RIPS) del departamento. En análisis se realizó para cada enfermedad a nivel departamental. El valor de la sensibilidad y el VPP se estimó como el promedio del índice calculado para cada enfermedad individual. Con respecto a los resultados se realizó el análisis a evaluar si el sistema cumple con el proceso de vigilancia en cuanto a los atributos evaluados. Para definir los resultados finales se determinó la puntuación de cada atributo evaluado; según el número de subítem se tendrá un total de la puntuación de cada una de ellas; a esto se asigna una calificación de acuerdo con los parámetros establecidos para su valoración según el esquema presentado en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Puntuación y calificación de atributos.

Atributo del proceso	Total puntos	Mala	Regular	Buena
Simplicidad	12	0 a 6	7 a 10	11 a 12
Aceptabilidad	8	0 a 2	3 a 5	6 a 8
Flexibilidad	3	0 a 1	2	3
Integral	3	0 a 1	2	3
Funcionamiento		Deficiente	Regular	Bueno

Además se categorizaron las instituciones evaluadas en dos grupos clasificados como las de mayor y menor nivel, teniendo en cuenta su organización en el sistema de vigilancia, la población que atienden y el nivel de complejidad; a las de mayor nivel corresponden las IPS privadas y las IPS oficiales departamentales y municipales ubicadas en las cabeceras municipales con más población del departamento, y se encuentran en este grupo 15 instituciones; al menor nivel corresponden las de poblaciones con menor cantidad de habitantes, que comprenden 28 instituciones. Esto nos permite evaluar la operatividad de los atributos y comparar los resultados teniendo en cuenta la capacidad de las instituciones según su complejidad.

## RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos que se presentan en la Tabla 2, para los atributos de sensibilidad, aceptabilidad, flexibilidad e integralidad, se comprobó que el sistema es aceptable pero no simple; los usuarios consideran muy regular la integralidad, califican como malo la simplicidad y la flexibilidad; al analizar los resultados según las dos categorizaciones dadas a las instituciones, se halla que en cuanto a la calificación para el atributo de simplicidad no hay diferencia y es calificado igualmente malo, el atributo de aceptabilidad es calificado por las unidades

**Tabla 2.** Resultado de la evaluación de los atributos de vigilancia en el departamento del Huila durante el 2008.

Atributo/calificación	Bueno		Regular		Malo	
	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%	%	I.C. 95%
Simplicidad	14	6,5-27,2	42	30,4-58,9	44	28,4-56,7
Aceptabilidad	56	41,1-69,6	40	26,4-54,4	5	1,3-15,5
Flexibilidad	30	18,6-45,1	26	14,9-40,2	44	30,4-58,9
Integralidad	26	14,9-40,2	56	41,1-69,6	19	9,7-32,6

notificadoras de mayor nivel como bueno, contrario a las de menor nivel que ninguna le da esta calificación; en cuanto al atributo de flexibilidad no se encuentran diferencias mayores entre las calificaciones dadas, tendiendo a considerar como regular la flexibilidad del sistema; cuando se compara la evaluación de la integralidad del sistema por las IPS de mayor y menor nivel del departamento se observa que los porcentajes fueron similares entre las categorías de bueno, regular y malo, mostrando una tendencia a considerar como “mala” la integralidad del sistema (ver figuras 2 y 3).

Para la evaluación de los atributos de sensibilidad y valor predictivo positivo, se encontró mayor dificultad, pues entre los registros de notificación y los de prestación de servicios de salud se hallaron datos muy diferentes. Los eventos

de vigilancia evaluados fueron el dengue hemorrágico, dengue clásico, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar y accidente ofídico, lo que arrojó valores de sensibilidad muy bajos en la mayoría de los casos e igualmente con el VPP, no hallándose concordancia entre los dos sistemas (ver Tabla 3).

### DISCUSIÓN

Las instituciones encuestadas consideran que el sistema de vigilancia en salud pública no es simple en cuanto a su estructura y operación, igualmente lo califican de regular flexibilidad. En otros estudios realizados en nuestro país para evaluar el sistema de vigilancia se constató que el personal a cargo de la vigilancia en salud pública considera que el sistema en general no cumple con

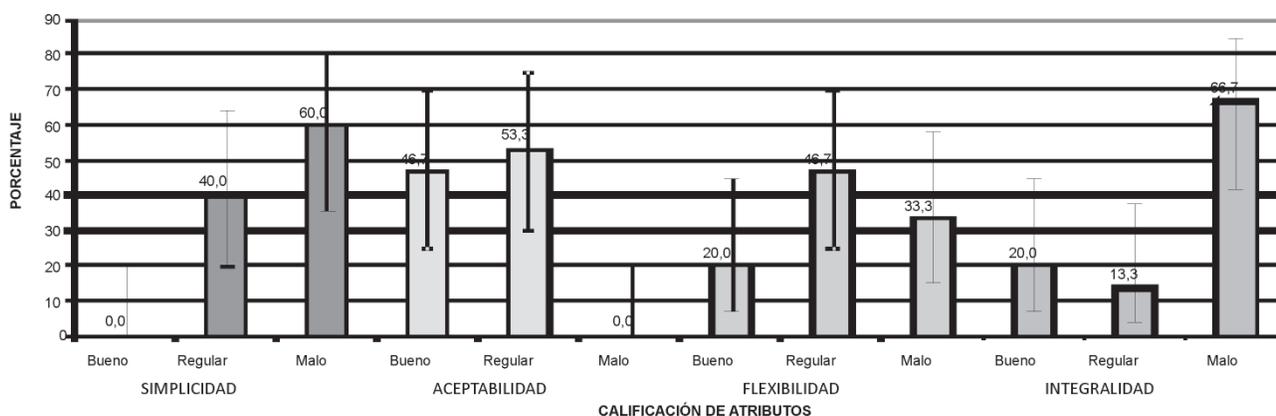


Figura 2. Evaluación de los atributos de vigilancia en el departamento del Huila durante el 2008 de las UPGD de mayor nivel.

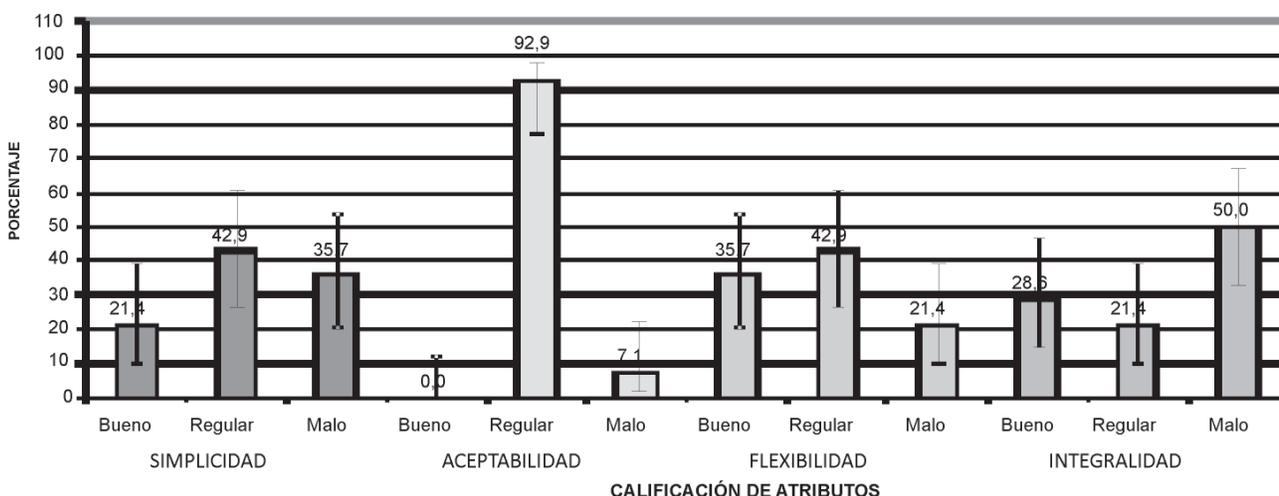


Figura 3. Evaluación de los atributos de vigilancia en el departamento del Huila durante el 2008 de las UPGD de menor nivel.

**Tabla 3.** Resultado de la evaluación de los atributos de sensibilidad y VPP del sistema de vigilancia en el departamento del Huila durante el 2008.

Evento	Sensibilidad %	VPP %	KAPPA		
			Valor	Z	P
Dengue hemorrágico	37,50	13,65	0,199323507	293,4376	<0.05
Dengue clásico	83,70	19,50	0,315761243	524,885403	<0.05
Tuberculosis pulmonar	50,00	20	0,28566119	411,18816	<0.05
Tuberculosos extrapulmonar	33,30	2,70	0,04937647	122,59473	<0.05
Accidente ofídico	62,50	11,50	0,193529042	347,871381	<0.05

el atributo de simplicidad ni flexibilidad<sup>(2)</sup>. Esto indica que el manejo del sistema resulta complejo y difícil su integración con los diferentes procesos que la vigilancia en salud pública requiere según los lineamientos emanados por las autoridades en salud de la Nación. La aceptabilidad de los usuarios frente a la participación en el sistema de vigilancia es buena y se evidencia en la voluntad que tienen tanto el personal como las instituciones en participar de las actividades que este requiere de forma eficiente y oportuna. La capacidad que tienen los usuarios del sistema de vigilancia para analizar los eventos de forma integral es regular, aún no ha logrado integrar todas las herramientas que este ofrece para realizar una cobertura integral en el manejo de los eventos de vigilancia en la comunidad.

La sensibilidad nos muestra la capacidad del sistema para identificar los casos ocurridos en la población; de los eventos evaluados, solamente dos, dengue clásico y accidente ofídico, aparecen con calificación medianamente alta, puede ser debido a que estos dos eventos son de diagnóstico clínico. El valor predictivo positivo proyecta la probabilidad de tener el evento dado que fue notificado por el SIVIGILA, indica la probabilidad de que se tenga el evento, si fue reportado por el sistema de vigilancia; los resultados encontrados son muy bajos. La evaluación Kappa nos indica que la concordancia del sistema de vigilancia y el registro de atención en salud es muy pobre; no se encuentra concordancia entre estos. Se sugiere, además, para el análisis, utilizar un procedimiento comparativo más exhaustivo de lo detectado por la vigilancia, para evaluar de una manera diferente los atributos, tal como lo es el método de captura-recaptura que se ha utilizado en otros estudios, evaluar las características de los eventos y evaluar la capacidad científica con la que cuentan las instituciones que reportan. Otra limitante, que acentúa lo apresurados que podemos ser al evaluar la sensibilidad, es que esta se basa en la relación que

hay entre lo que se notifica por vigilancia epidemiológica y por los registros individuales de atención, lo que sugiere que los datos presentados en los RIPS deben garantizar también una alta confiabilidad, y encontramos en este caso que estos no cubren ni la totalidad de los eventos ni reúnen el 100% de los datos de morbilidad para un evento dado; esto debido también a las falencias en la información que debe ser suministrada constantemente, como su nombre lo indica, para cada atención individualizada, lo que sugiere que su complejidad es aun mayor y que requiere de más recurso humano para cumplir con los requisitos que conlleva.

Finalmente, a pesar de estos elementos planteados sobre el comportamiento de algunos atributos del sistema que limitan que tenga un funcionamiento óptimo, particularmente de la simplicidad y la integralidad, el sistema es útil para el cumplimiento de las actividades de vigilancia de eventos de salud relevantes y la aplicación de acciones oportunas; sin embargo, se plantea mejorar la calidad de la información suministrada en las fuentes, optimizar el recurso humano necesario para cumplir con las actividades de vigilancia epidemiológica, teniendo en cuenta todo lo que ello implica.

## CONCLUSIONES

El sistema de vigilancia epidemiológica es complejo en cuanto a la información que requiere y las acciones inherentes al proceso de la vigilancia; el funcionamiento del sistema de vigilancia epidemiológica en el Huila es regular de acuerdo con la evaluación de cada uno de los atributos, que demuestran que hay que mejorar el sistema en cuanto a simplicidad e integralidad. La información sobre la sensibilidad del sistema está directamente relacionada con la validez de los diferentes sistemas de información, para lo que convendría hacer una revisión de los RIPS

para que estos lleguen a ser una fuente confiable de comparación. Se evidencia que los participantes del sistema no están comprometidos con la realización de las actividades de recolección, difusión, análisis y comunicación de los datos procesados a partir del sistema de vigilancia, por lo que las instituciones deben incentivar el personal encargado de estas acciones y tener un programa de capacitación implementado por las UPGD y coordinado por las Secretarías de Salud Municipal y Departamental. La complejidad del sistema no permite que la información sea oportuna y suficiente para tomar decisiones; la Secretaría de Salud Departamental como ente regulador debe garantizar el cumplimiento de las acciones de manera eficaz, de acuerdo a sus lineamientos. El sistema de vigilancia permite incorporar nuevos eventos a vigilar de acuerdo con la situación de salud de un municipio y/o departamento, pero esta situación causa alteraciones al sistema convirtiéndolo en un proceso engorroso, que dificulta un funcionamiento ágil.

## REFERENCIAS

1. Berdasquera D. La vigilancia en salud: Elementos básicos que debe conocer el Médico de Familia. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2002;18:76-81.
2. Aldis, W. Health Security as a Public Health Concept: A Critical Analysis. *Revista Gerencia de Políticas en Salud* 2009;8:12-27.
3. Vélez A. El derecho a la salud: políticas públicas y percepción de actores y grupos de población: del papel a la realidad. Manizales 2008. *Hacia Promoción de Salud* 2009;14:68-92.
4. Batista R, Gandul L, Díaz L. Sistema de vigilancia de salud a nivel de la atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 1996;12:150-164.
5. González E, Bastida R, et al. Evaluación de Vigilancia en Salud en algunas Unidades de Atención Primaria en Cuba. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. *Revista Española de Salud Pública* 2001. 75.
6. Valenzuela BM. Estrategias para el enfrentamiento del cólera: La experiencia chilena desde una perspectiva de salud pública. *Revista Chilena de Infectología* 2010;27:407-410.
7. Valenzuela BM. Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos. *Revista Chilena de Infectología* 2003;20:119-125.
8. Morón L, Segura O, et al. Metodología de Evaluación del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA). 2008. *Revista Informe Quincenal Epidemiológico. Instituto Nacional de Salud* 2008;14(4).

**Anexo 1. Formato encuesta**

<b>Evaluación del proceso</b>	<b>Puntuación</b>
<p><b>Simplicidad</b></p> <p>1. ¿Son excesivos en cuanto a su cantidad o volumen:  ¿Los datos a recoger?  ¿Las fuentes de las que proceden dichos datos?  ¿El número de requisitos y documentos a diligenciar para el reporte?  ¿El tiempo global dedicado a las actividades del sistema?</p> <p>2. ¿Resultan complejos o engorrosos los elementos y actividades de vigilancia en cuanto a:  ¿Tipo de datos?  ¿Característica de las fuentes?  ¿Métodos para la transmisión de los datos?  ¿Forma de consolidar y analizar los datos?  ¿Forma de difundir y comunicar los resultados?</p> <p>3. ¿Existen aspectos que complican y afectan la eficiencia del sistema, porque se observa:  ¿Duplicidad de información?  ¿Se recogen datos que no son analizados o utilizados?  ¿Los distintos niveles y participantes recogen y analizan los datos sin intervenir?</p>	<b>SÍ(1) NO(0)</b>
<p><b>Aceptabilidad</b></p> <p>1. ¿Cumplen los participantes con las actividades del sistema?  Recogida.  Transmisión.  Análisis.  Comunicación.</p> <p>2. ¿Las actividades realizadas tienen la calidad requerida para garantizar la eficiencia del sistema?  Rapidez.  Regularidad.  Suficiencia de datos.</p> <p>3. ¿La información que le brinda el sistema le resulta útil?</p>	<b>SÍ(1) NO(0)</b>
<p><b>Flexibilidad</b></p> <p>1. ¿Permite el sistema incorporar un nuevo grupo de datos para evaluar o vigilar un nuevo problema?</p> <p>2. ¿La introducción o modificación de algún elemento implicó alteraciones en la organización del sistema?</p> <p>3. ¿Algún cambio en el proceso de vigilancia resultó un gasto excesivo para el sistema?</p>	<b>SÍ(1) NO(0)</b>
<p><b>Integridad</b></p> <p>1. ¿Reconoce el sistema todos los factores que influyen en los problemas detectados o de atención médica?</p> <p>2. ¿Están preparados los participantes del sistema para actuar con el enfoque integral?</p> <p>3. ¿Son abordados los eventos de salud en el individuo, la familia y la comunidad?</p>	<b>SÍ(1) NO(0)</b>



**UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA**

FACULTAD DE SALUD

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Adriana Zamora\**, *Dagoberto Santofimio\*\**

# INTOXICACIONES AGUDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA, COLOMBIA, ENTRE EL 2005 Y EL 2010

*Acute poisoning at University Hospital in Neiva, Colombia from 2005 to 2010*

*Fecha de recibido: 24 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 30 de abril de 2010*

**Resumen.** Con el objetivo de tener un mejor conocimiento sobre el comportamiento epidemiológico de las intoxicaciones en nuestro medio se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos con los registros de la base de datos del software SIVIGILA de pacientes con diagnóstico de intoxicación aguda entre el 2005 y el 2010 en el Hospital Universitario. Las variables incluidas fueron: género, edad, procedencia, causalidad de la intoxicación, vía de exposición y tipo de agente causal. Los datos fueron registrados y procesados en el programa Epi Info 2008, versión 3.5.1. Los principales resultados fueron: se encontraron 1347 registros de pacientes con intoxicación aguda. La edad promedio fue  $23,4 \pm 11,6$ . La principal causa de intoxicación fue la voluntaria 76% ( $n = 1027$ ), seguida de la accidental 18% ( $n = 236$ ). Los casos en la zona urbana fueron el 65% ( $n = 875$ ) y en la zona rural el 35% ( $n = 472$ ). Los agentes causales más utilizados fueron los plaguicidas, predominando el grupo de los inhibidores de la colinesterasa, seguido de los medicamentos. El grupo etario más frecuente fue el de 16 a 30 años y no hubo diferencia significativa en ambos géneros. En la procedencia, los municipios con mayor número de casos fueron Neiva, Pitalito y Palermo. Se concluye que hay tendencia al aumento

de intoxicaciones en los últimos cinco años, con predominio de las intoxicaciones de tipo voluntario en adolescentes y adultos jóvenes, provenientes en mayor número de la zona urbana y como agente causal se utilizan principalmente los plaguicidas.

**Palabras clave:** intoxicaciones, epidemiología, plaguicidas, organofosforados, carbamatos.

**Abstract.** In order to have a better understanding of the epidemiological pattern of poisoning in our area, a descriptive study, case series was carried out. For this purpose it was used the records from the database of Software SIVIGILA of patients classified as confirmed poisoning case from 2005 to 2010 in Hospital Universitario in Neiva. The variables included were: gender, age, origin, causality of poisoning, exposure route and type of causative agent. Data were recorded and processed with Epi Info 2008, version 3.5.1. The main results were: there were 1347 records of patients with acute poisoning. The average age was  $23.4 \pm 11.6$ . The main cause of poisoning was voluntary 76% ( $n = 1027$ ) followed by accidental 18% ( $n = 236$ ). The cases in urban areas were 65% ( $n = 875$ ) and in rural areas

\* Médica Toxicóloga clínica. Docente Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario de Neiva. Correo electrónico: [adrianazamora73@hotmail.com](mailto:adrianazamora73@hotmail.com)

\*\* Médico Epidemiólogo, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario de Neiva. Correo electrónico: [dagosto@gmail.com](mailto:dagosanto@gmail.com)

35% (n = 472). The most common causative agents were pesticides, being the dominated group that of cholinesterase inhibitors, followed by drugs. The most frequent age group was 16 to 30 and no significant difference in both genders was found. In terms of origin, the municipalities with the highest number of cases were Neiva, Pitalito and Palermo. It is concluded that there is an increasing trend of poisoning in the last 5 years, predominantly in voluntary intoxication in adolescents and young adults, coming mainly from urban areas and being pesticides the most used causative agent.

**Key words:** intoxications, epidemiology, pesticides, organophosphates, carbamates.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la toxicología clínica es mantener una información actualizada sobre el perfil epidemiológico de las intoxicaciones agudas. Este conocimiento es imprescindible para favorecer el desarrollo de programas de prevención, diagnóstico y tratamiento. Por otra parte, en los últimos decenios se ha incrementado la disponibilidad y el uso de sustancias químicas potencialmente tóxicas en la industria, el sector agrícola, farmacéutico y en nuestros hogares, con el agravante de la alta frecuencia de manipulación inadecuada, la falta de elementos de protección, el descuido al dejar sustancias tóxicas al alcance de los niños, los hechos suicidas y delictivos, entre otras circunstancias, que provocan cuadros clínicos de origen tóxico que ingresan a diario a los servicios de urgencias de las entidades hospitalarias, convirtiéndose estos lugares en la principal fuente para obtener los datos epidemiológicos<sup>(1,2)</sup>.

Las bases epidemiológicas nacionales como las del Centro de Información y Asesoría Toxicológica (programa que funciona como un convenio entre el Ministerio de la Protección Social, la Universidad Nacional de Colombia y el Consejo Colombiano de Seguridad) han encontrado que los principales agentes causales de intoxicaciones son en su orden: plaguicidas, medicamentos, sustancias cáusticas y corrosivas, derivados de hidrocarburos, bebidas alcohólicas, animales y plantas venenosas<sup>(3)</sup>. Así mismo el Centro de Información de Seguridad sobre Productos Químicos de Colombia, CISPROQUIM, reportó que durante el año 2009 las llamadas para asesoría sobre emergencias toxicológicas fueron 8027 donde más de la mitad de los intoxicados (55,4%) eran personas en edad productiva, el 47,3% de las emergencias eran por intoxicación volunta-

ria, seguido por las intoxicaciones accidentales, 29,6%, debido a la exposición no esperada o el uso inadecuado de los productos<sup>(4)</sup>.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de Neiva es una entidad de tercer nivel que atiende a la población del Huila, el sur del Tolima, el Caquetá, parte del Amazonas, el Putumayo y el sur del Cauca. Motivo por el cual es considerado una fuente importante de datos epidemiológicos sobre la incidencia de las intoxicaciones en el suroccidente del país, para poder posteriormente establecer cuáles son las poblaciones más vulnerables y los pasos a seguir respecto a programas de prevención, control y capacitación tanto para el personal médico y paramédico de la región, como para la comunidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para el presente trabajo se realizó un diseño de estudio descriptivo, tipo serie de casos. La población que se tomó fueron los registros de la base de datos del software SIVIGILA del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), la cual está disponible en la institución desde el año 2005. Por lo cual, el periodo de este estudio se tomó entre el 2005 al 2010. Se definió como caso aquellos registros de la base de datos que fueron clasificados como "caso confirmado" de intoxicación de acuerdo con los protocolos de vigilancia del Instituto Nacional de Salud para eventos de salud pública.

Los casos definidos para el análisis de este estudio fueron: plaguicidas cod 360, fármacos cod 370, metanol cod 380, metales pesados cod 390, solventes cod 400, otras sustancias químicas cod 410, sustancias psicoactivas cod 414, accidente ofídico cod 100 y enfermedad transmitida por alimentos cod 355. Se excluyeron aquellos registros en que se descartó o no fue claro el caso de intoxicación o con información incompleta. Se tomaron en cuenta las variables demográficas: género, edad, zona rural o urbana; variables de causalidad: accidental, delictiva, iatrogénica, laboral e intento de suicidio; y vía de exposición: dérmica, inhalatoria, oral y parenteral. Los datos fueron registrados y procesados en el programa Epi Info 2008, versión 3.5.1.

Para el análisis se realizaron estadísticas descriptivas de frecuencias y prevalencias; para variables cuantitativas discretas como edad se tomaron medidas de tendencia central, de dispersión y se estratificó por grupos etarios. Para variables cua-

litativas como género, causa de la intoxicación, agente causal y zona se realizó análisis bivariado, se usaron pruebas de regresión logística, y para valorar significancia estadística se usó estadístico Chi 2 y p valor ( $\alpha=1$ ).

Para el análisis de este estudio no se tomó en cuenta la muerte por intoxicación ya que en el software existe un subregistro por falta de notificación de este evento, lo cual afectaría los datos por sesgo en la información por parte del personal de salud.

## RESULTADOS

Se identificó un total de 1347 registros de pacientes con intoxicación aguda en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Durante el periodo comprendido por el estudio se observó un aumento progresivo de los registros de intoxicaciones; comenzando en el año 2005 con 190 reportes, hasta el año 2009 con 379 casos. Fue más significativo este incremento en los últimos tres años ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

La edad promedio de los pacientes fue de  $23,4 \pm 11,6$ . De acuerdo al género se observa que el 51% ( $n = 691$ ) de los casos corresponden a mujeres y el 49% ( $n = 621$ ) a hombres. En cuanto a la edad por género no hubo una diferencia significativa (mujeres  $21,7 \pm 10$  y hombres  $25,2 \pm 12,6$ ) (Tabla 2).

De la distribución de acuerdo a la zona el 35% ( $n = 472$ ) correspondió al área rural y el 65% ( $n = 875$ ) al área urbana (Tabla 2).

De acuerdo con la distribución por grupo etario se muestra un mayor número de casos en el

**Tabla 1.** Frecuencia de intoxicaciones por año en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

Año	Frecuencia	Porcentaje
2005	190	14,10
2007	208	15,40
2008	259	19,20
2009	379	28,10
2010	113	8,40
Total	1347	100,00

grupo comprendido entre 16 y 30 años, seguido por los grupos comprendidos entre los 6 y 15 años y entre los 31 y 45 años. Esta distribución fue similar tanto para el género masculino como para el femenino. Sin embargo, en el análisis de regresión logística de los grupos etarios se observa que la probabilidad de intoxicación a temprana edad en el género femenino fue mayor con respecto al género masculino. OR 2,37 (1,77-3,19)  $p < 0,05$  (Figura 1).

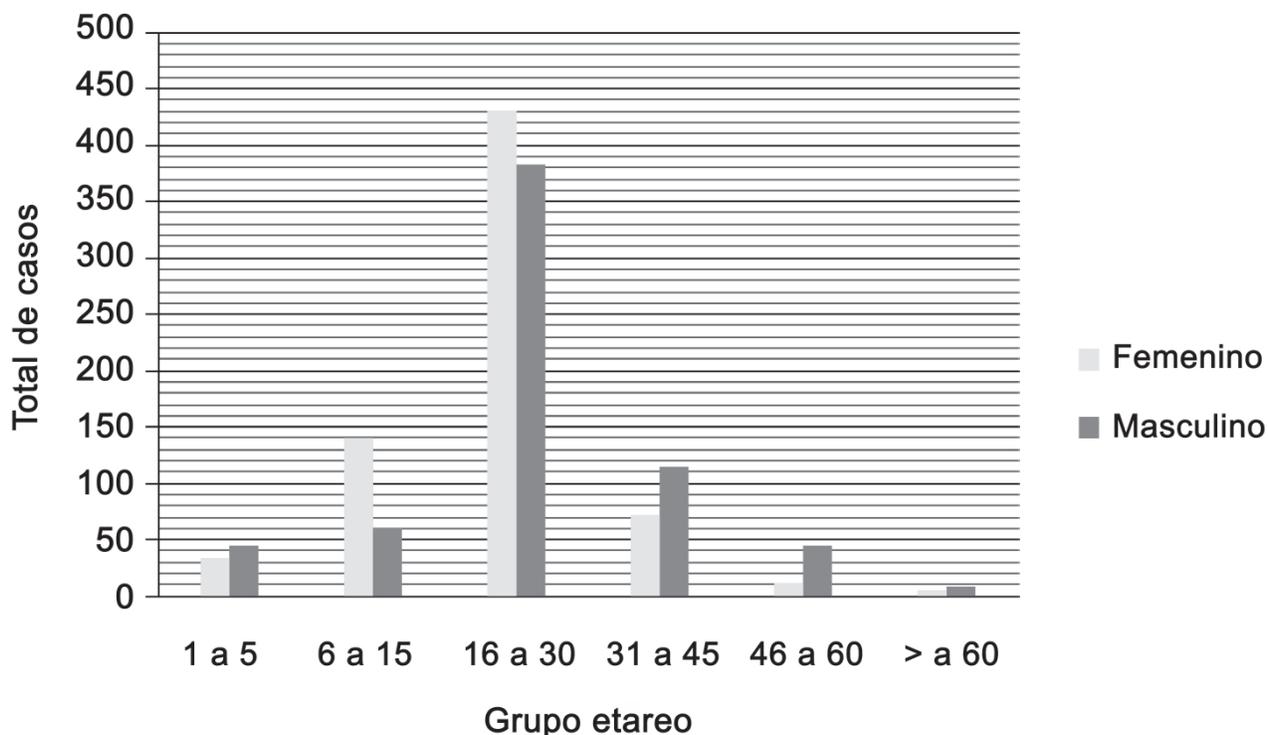
Se encontró que los primeros agentes causales de intoxicación fueron los plaguicidas con el 58% ( $n = 784$ ), seguidos de los medicamentos con el 12% ( $n = 167$ ) y accidente ofídico con el 5% ( $n = 74$ ).

En los plaguicidas la vía de exposición más frecuente fue la oral con el 95% ( $n = 743$ ), seguida de la vía inhalatoria 4% ( $n = 29$ ). En los medicamentos la vía de exposición más frecuente fue la oral con 99% ( $n = 165$ ) (Tabla 3).

La principal causa de intoxicación en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias

**Tabla 2.** Correlación de casos de acuerdo al género y procedencia en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

	Femenino (%)	Masculino (%)	Total
Casos	691 (51,3)	656 (48,7)	1347 (100)
Edad (DS)	$21,7 \pm 10$	$25,2 \pm 12,6$	$23,4 \pm 11,6$
<b>Zona</b>			
Rural	216(45,8)	256(54,2)	472(35)
Urbana	476(54,4)	399(45,6)	875(65)



**Figura 1.** Pacientes intoxicados en el Hospital Universitario de Neiva clasificados por género y grupos etarios (2005-2010).

**Tabla 3.** Correlación de casos de acuerdo a la vía de exposición y agente causal en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

	Oral		Dérmica		Inhalatoria		Parenteral		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Plaguicidas	743	95	10	1	29	4	2	0,3	784	58
Medicamentos	165	99	0	0	0	0	2	1	167	12
Solventes	18	75	2	8,3	4	17	0	0	24	2
Metanol	2	67	1	33	0	0	0	0	3	0
Sustancias psicoactivas	3	60	0	0	2	40	0	0	5	0
Transmitida por alimentos	8	100	0	0	0	0	0	0	8	1
Accidente ofídico	0	0	74	100	0	0	0	0	74	5
Otras sustancias químicas	271	96	10	4	0	0	0	0	281	21

fue voluntaria en el 76% (n = 1027) de los casos, (zona urbana 87% (n = 762) y zona rural 56% (n = 265)) seguida de accidental en 18% (n = 236). En el análisis de regresión logística se observa que la probabilidad de presentar intoxicaciones voluntarias fue cinco veces mayor en el área urbana OR: 5,27 (IC: 4-7)

p: 0,00000001. Sin embargo, la causa tipo accidental fue más prevalente en la población rural, 34% (n = 159) de los casos. La probabilidad de haberse presentado intoxicación por causa accidental fue cinco veces mayor en el área rural OR: 5,3 (IC: 3,86-7,21) p: 0,00000001 (Tabla 4).

**Tabla 4.** Correlación entre la causalidad y la procedencia en el Hospital Universitario de Neiva.

Causa	Rural	Urbana	Total	OR	P
Accidental	159(34)*	77(9)	236(18)	5,3(3,86-7,21)	0,000000001
Delictiva	13(2,8)*	13(1,5)	26 (2)	1,9(0,81-4,34)	0,1
Iatrogénica	17(3,6)*	11 (1,3)	28(2)	2,93(1,3-6,7)	0,004
Laboral	18 (3,8)*	12(1,4)	30(2)	2,85(1,3-6,3)	0,003
Voluntaria	265(56)	762(87)*	1027(76)	5,27(4-7)	0,00000001
Total	472 (35)	875 (65)	1347 (100)		

\* Significancia estadística para este grupo.

Otras de las causas que se presentaron en menor número fueron la laboral con 2% (n = 30), la delictiva con 2 % (n = 26) y la iatrogénica con 2% (n = 28) de los casos; la causa iatrogénica y la laboral tuvieron tres veces mayor riesgo de presentación en la zona rural,  $p < 0,005$  (Tabla 4).

Los agentes causales más utilizados en forma voluntaria fueron los plaguicidas con el 64% (n = 657), seguidos de los medicamentos con el 12% (n = 120) (Tabla 5).

Los plaguicidas más implicados en este tipo de intoxicación fueron los carbamatos (en especial

aldicarb, propoxur y carbofuran) con 59% (n = 385) y los organofosforados (en especial clorpirifos y triclofophon) 24% (n = 159). (Tabla 6). Los medicamentos más consumidos fueron los antidepresivos 12,5%(n = 15), analgésicos 12,5 (n = 15) y las fenotiazinas 10% (n = 12) (Tabla 7).

En las intoxicaciones accidentales nuevamente los plaguicidas fueron el agente causal más frecuente con el 35% (n = 82), seguido por el accidente ofídico, 31% (n = 74) (Tabla 5).

Al igual que en las intoxicaciones de tipo voluntario, los plaguicidas más implicados en las

**Tabla 5.** Correlación entre la causalidad (voluntaria o accidental) y el agente causal en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

	Voluntaria		Accidental	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Plaguicidas	657	64	82	35
Medicamentos	120	12	21	9
Solventes	12	1	9	4
Metanol	0	0	3	1
Sustancias psicoactivas	3	0,2	2	1
Transmitida por alimentos	0	0	8	4
Accidente ofídico	0	0	74	31
Otras sustancias	235	23	37	15
Total	1027	100	236	100

**Tabla 6.** Correlación entre la causalidad (voluntaria o accidental) y el tipo de plaguicida en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

	Voluntaria		Accidental	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Carbamatos	385	59	34	41
Organofosforados	159	24	28	34
Piretrinas	41	6	13	16
Amitraz	30	5	1	1
Organoclorados	9	1	0	0
Rodenticidas	5	1	0	0
No especificado	28	4	6	7
<b>Total</b>	<b>657</b>	<b>100</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

**Tabla 7.** Correlación entre la causalidad (voluntaria o accidental) y el tipo de medicamento en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

	Voluntaria		Accidental	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Antidepresivos	15	12,5	0	0
Analgésicos	15	12,5	5	23,8
Fenotiazinas	12	10	4	19
Barbitúricos	10	8,3	0	0
Benzodiazepinas	9	7,5	3	14,3
Acetaminofén	9	7,5	1	5
Anticonvulsivantes	8	6,7	0	0
Hipotensores	8	6,7	2	9,5
Sulfato ferroso	6	5	3	14,3
Antiparasitarios	3	2,5	0	0
Varios	25	21	0	0
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

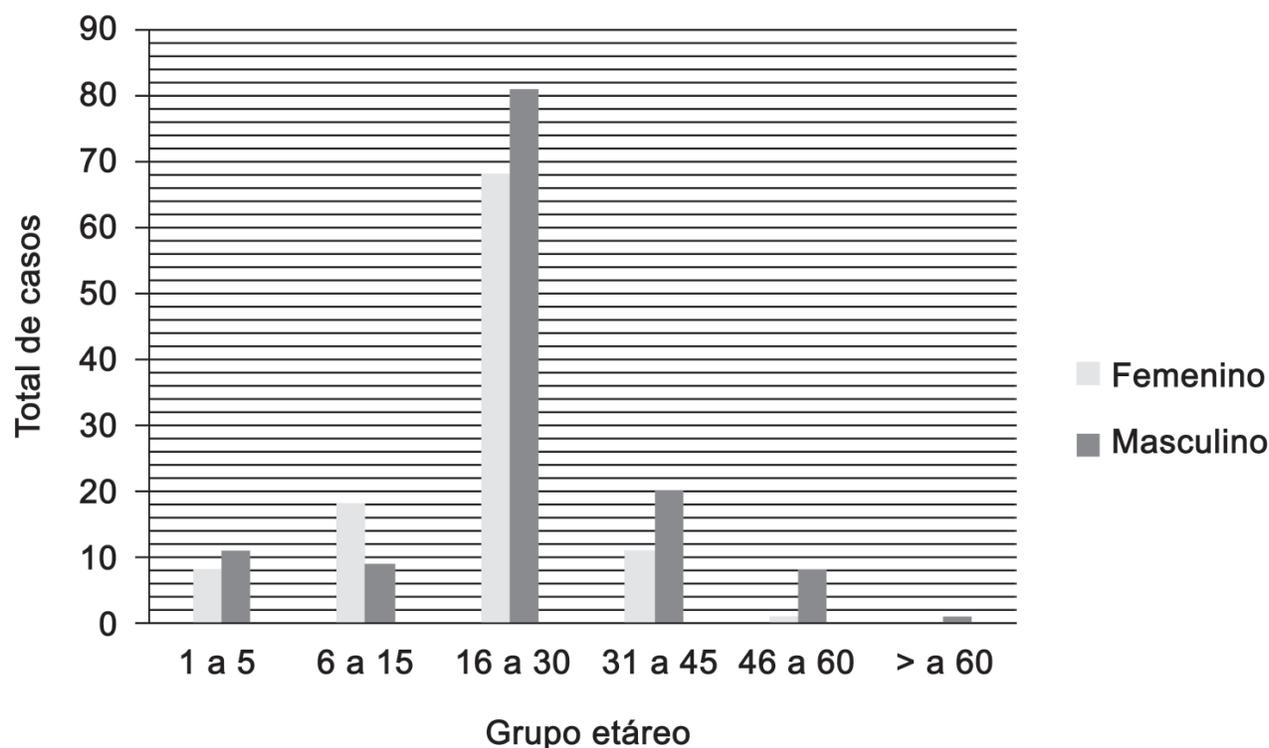
intoxicaciones accidentales fueron los carbamatos y los organofosforados con el 41% (n = 34) y 34% (n = 28) respectivamente (Tabla 6). Los medicamentos más consumidos fueron los analgésicos 24%(n = 5) y las fenotiazinas 19% (n = 4) (Tabla 7).

De acuerdo a la distribución por género en las intoxicaciones de tipo accidental encontramos que el 55% (n = 130) del total de esta población correspondieron a hombres. En este grupo poblacional el mayor número de casos se encontró en el grupo etario de los 16 a los 30

años 62% (n= 81). En el género femenino fue similar esta distribución por grupos etarios, encontrándose el mayor número de casos nuevamente en el grupo de los 16 a los 30 años 64% (n = 68), Figura 2. En el análisis de regresión logística se observa que en el grupo etario de 6 a 15 años las mujeres presentaron mayor

riesgo de intoxicación respecto a los hombres,  $p < 0,05$  OR 2,75 (1,1-7) (Tabla 8).

De acuerdo a la distribución por género en las intoxicaciones de tipo voluntario encontramos que el 52% (n = 543) del total de esta población correspondió a mujeres. En este grupo poblacional



**Figura 2.** Intoxicaciones accidentales en el Hospital Universitario de Neiva clasificadas por género y grupos etarios (2005-2010).

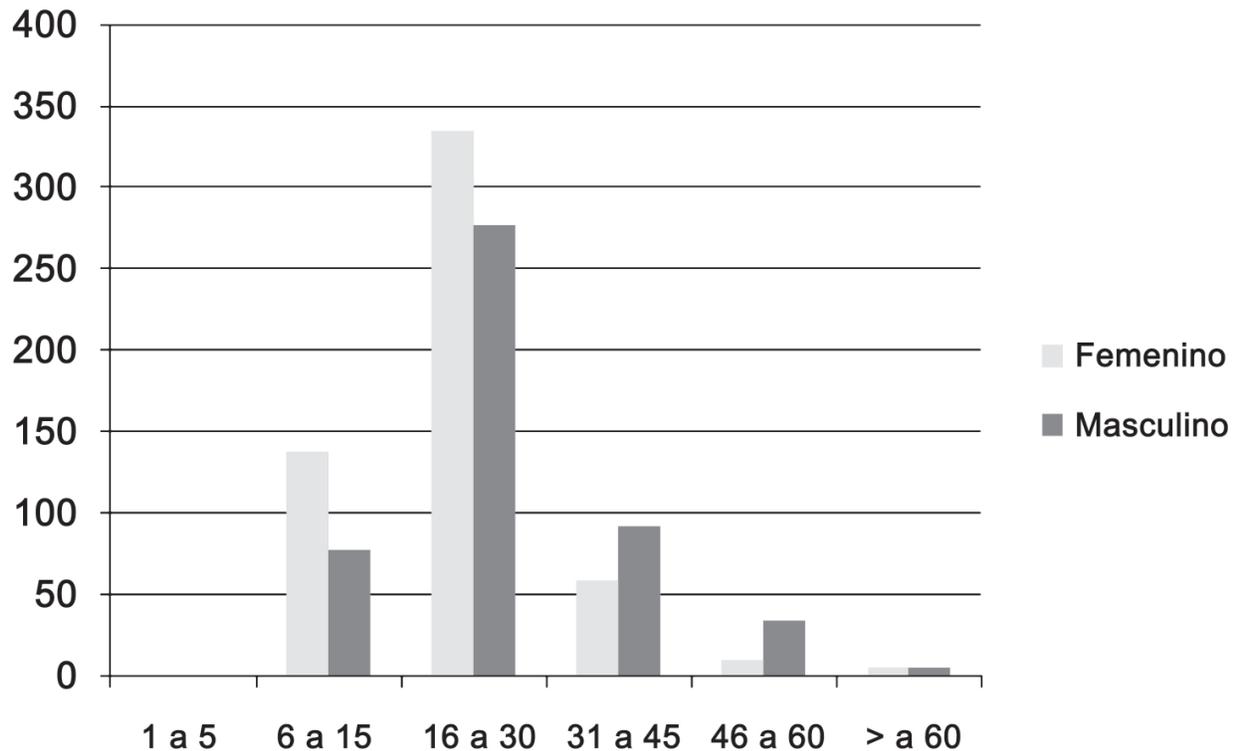
**Tabla 8.** Correlación entre género y el grupo etario en las intoxicaciones accidentales en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

Grupo etario	Accidentales			
	Femenino	Masculino	OR	P
1 a 5	8(8)	11(8)	NS	NS
6 a 15	18*(17)	9(7)	2,75(1,1-7)	0,01
16 a 30	68(64)	81(62)	NS	NS
31 a 45	11(10)	20(15)	NS	NS
46 a 60	1(1)	8(6)	NS	NS
> a 60	0	1(1)	NS	NS
Total	106(45)	130(55)		

\* Significancia estadística para este grupo.

el mayor número de casos se encontró en el grupo etario de los 16 a los 30 años 62% (n = 334). En el género masculino fue similar esta distribución por grupos etarios encontrándose el mayor número de casos nuevamente en el grupo de los 16 a los 30 años 57% (n = 276), Figura 3. En el análisis de regresión logística se observa que las muje-

res presentaron mayor riesgo de intoxicación voluntaria respecto a los hombres en los grupos etarios entre 6 y 30 años  $p < 0,005$ . Los hombres presentaron mayor riesgo de intoxicación voluntaria respecto a las mujeres en los grupos etarios de 30 a 60 años. El riesgo fue dos veces mayor con respecto a las mujeres  $p < 0,05$  (Tabla 9).



**Figura 3.** Intoxicaciones voluntarias en el Hospital Universitario de Neiva clasificadas por género y grupos etarios (2005-2010).

**Tabla 9.** Correlación entre género y el grupo etario en las intoxicaciones voluntarias en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

Grupo etario	Voluntarias			
	Femenino	Masculino	OR	P
1 a 5	0	0	::	::
6 a 15	137*(25)	77(16)	1,8(1,3-2,5)	0,0002
16 a 30	334*(62)	276(57)	1,2(0,9-1,76)	0,14
31 a 45	58(11)	92*(19)	2,2(1,52-3,2)	0,00001
46 a 60	9(2)	34*(7)	4,5 (2-10)	0,00001
> a 60	5(1)	5(1)	NS	NS
Total	543(52)	484(48)		

\* Significancia estadística para este grupo.

En cuanto a la frecuencia de intoxicaciones por municipios se encontró que el mayor número de casos provenían de Neiva 52% (n = 696), Pitalito 10% (n = 133) y Palermo 5% (n = 68). Los casos provenientes de otros departamentos fueron el 3,3% (n = 45), que incluyen Tolima, Cundinamarca, Caquetá, Cauca, Nariño y Putumayo (Tabla 10).

**Tabla 10.** Frecuencia de intoxicaciones por municipio en el Hospital Universitario de Neiva (2005-2010).

Municipio	Frecuencia	Porcentaje
Neiva	696	52
Pitalito	133	10
Palermo	68	5
Campoalegre	44	3,3
Algeciras	41	3
Garzón	32	2,4
Hobo	31	2,3
Aipe	27	2
Acevedo	26	1,9
La Plata	25	1,8
Otros municipios	179	13,3
Otros departamentos	45	3,3
Total	1.347	100,0

## DISCUSIÓN

Este estudio de tipo serie de casos durante cinco años brinda un aporte importante en uno de los eventos de mayor incidencia en el país debido a que existen pocas publicaciones sobre este tópico.

De los resultados podemos observar que la tendencia de los eventos de intoxicaciones agudas en los últimos años ha ido en aumento, con 190 casos en el 2005 a 379 casos en el 2009, y además se observó que los primeros agentes causales de intoxicación fueron los plaguicidas con el 58% (n = 784), seguido de los medicamentos con el 12% (n = 167). Este comportamiento es muy similar con la literatura Nacional<sup>(4)</sup>. Un ejemplo de esto es la incidencia de intoxicación en Colombia en el 2003 que fue de 5,4 por 100.000 hab. y en el 2008 esta cifra aumentó a 43,4 por 100.000 hab.<sup>(5)</sup>. El Huila durante el 2008 y 2009 fue el segundo departamento de mayor inciden-

cia en intoxicaciones por plaguicidas<sup>(5)</sup>. Esta incidencia está relacionada con los casos de plaguicidas en nuestro estudio, principalmente en las intoxicaciones voluntarias (64%) y accidentales (35%) donde los químicos más implicados fueron los carbamatos (en especial aldicarb, propoxur y carbofuran).

Colombia es un país con un importante renglón en su economía de tipo agrícola, donde los plaguicidas, sin duda, han sido un arma útil y necesaria para el control de las plagas que pueden afectar este renglón del desarrollo. Dentro de este grupo se destacan los inhibidores de la colinesterasa como productos económicos y efectivos, que combaten agentes que otros plaguicidas no han podido controlar<sup>(2)</sup>. Pero, desafortunadamente, la distribución sin control, el fácil acceso y la utilización descuidada han facilitado que se vuelvan los principales agroquímicos implicados tanto en las intoxicaciones con fines suicidas como en las accidentales<sup>(2,6)</sup>.

Los resultados obtenidos muestran como la mayoría de intoxicaciones fueron de tipo voluntario: 76% (n = 1027) de los casos. Sin embargo, existen estudios donde las intoxicaciones de tipo accidental son más frecuentes que las voluntarias y sus agentes causales son diferentes a los plaguicidas. Salas y col. describieron la intoxicación accidental como la más frecuente (62%) y el principal agente fueron alimentos en inadecuada conservación<sup>(7)</sup>. Ferrer y col. reportaron un mayor predominio de intoxicaciones accidentales por sobredosis de sustancias psicoactivas y medicamentos en un 52%<sup>(1)</sup>. Mena y col. reportaron un 78% de intoxicaciones accidentales por medicamentos<sup>(8)</sup>. Silva y col. reportaron que el 72% de los casos son accidentales y 28% corresponden a suicidios, en los cuales los agentes causales más frecuentes son los medicamentos (21,6%)<sup>(9)</sup>. González y col. publicaron que la intoxicación voluntaria fue la más frecuente, con un 53% de los casos, predominando el uso de medicamentos<sup>(10)</sup>.

El comportamiento suicida no es exclusivo de los países en desarrollo, pero, de acuerdo con las referencias previamente citadas, se observa que en los países industrializados su incidencia ha disminuido, cediéndole el primer lugar a las intoxicaciones de tipo accidental<sup>(1, 8,9)</sup>. Esto es explicable en algunos estudios por el aumento del consumo de sustancias psicoactivas con fines lúdicos, lo que ayuda a aumentar las tasas de accidentabilidad<sup>(1,10)</sup> en otros estudios, el uso de medicamentos en forma inadecuada ha au-

mentado la accidentabilidad, desplazando a los suicidios<sup>(8-10)</sup>. Se puede acceder fácilmente a sustancias como antidepresivos, analgésicos tipo paracetamol, antipsicóticos y anticonvulsivantes, ya que la legislación sólo regula la compra, bajo receta médica, de las benzodiazepinas y los opioides<sup>(8-10)</sup>. Esta situación también se presenta en nuestro medio; por esto los medicamentos ocupan el segundo lugar como agentes causales de las intoxicaciones, no solo con fines suicidas y accidentales sino también en las intoxicaciones de tipo delictivo<sup>(11)</sup>.

En las intoxicaciones voluntarias, en los grupos etarios entre los 16 y 30 años, el género femenino y la zona urbana fueron los que mayor número de casos aportaron en el estudio ( $p < 0,05$ ). Este resultado es similar al de otros artículos donde se encontraron como factores causales una mayor frecuencia de automedicación en mujeres, y el hecho de incluirse en este grupo a los adolescentes, que por sus características psicológicas resultan vulnerables ya que no siempre saben responder a los conflictos propios de su edad y es más probable que utilicen sustancias psicoactivas<sup>(9,10)</sup>. Ferrer y col. encontraron en el grupo de 15 a 30 años una mayor frecuencia, pero a diferencia de nuestros resultados la incidencia fue mayor en hombres 65%<sup>(1)</sup>.

La alta procedencia urbana difiere de otros estudios donde, por el contrario, se reportó un mayor número de casos en zonas rurales<sup>(4,6,10,12)</sup>. El comportamiento suicida es un fenómeno multifactorial que incluye causas biológicas, psicológicas y sociales<sup>(6)</sup>, y estos factores pueden ser de mayor relevancia en los centros urbanos; sin embargo, es importante realizar estudios complementarios para buscar factores de riesgo que nos permitan sustentar esta situación en este tipo de población.

En las intoxicaciones accidentales el grupo etario de 16 a 30 años y la zona rural son de mayor riesgo ( $p: 0,05$ ). Esto es explicable por el tipo de actividades que se desarrollan en el campo, donde es mayor la posibilidad de que el contacto con los plaguicidas y otras sustancias químicas se presente dentro del contexto de las labores agrícolas y sin medios de protección que previenen una intoxicación en el momento de la manipulación del producto. Estas actividades usualmente son desarrolladas por el adulto joven<sup>(2,12)</sup>.

Mena y col. reportaron que la mayor causa de intoxicaciones accidentales correspondió a menores de cinco años con el 50% de los ca-

sos<sup>(8)</sup>. Esto se atribuyó a la curiosidad innata del individuo a temprana edad y la tendencia de llevar a la boca objetos y sustancias como técnica de exploración, sumado al almacenamiento inadecuado de diversas sustancias potencialmente tóxicas, el re-embalaje a recipientes que puedan ser atractivos para menores y la carencia de envases de seguridad para medicamentos. Esto difiere de nuestros resultados donde, a pesar de presentarse intoxicaciones en este grupo etario no fue el más relevante ( $n = 19$  casos).

De acuerdo con la vía de exposición, la oral fue la más frecuente ( $n = 1210$ ). En las intoxicaciones por plaguicidas esta vía de exposición se presentó en el 95% de los casos y en los medicamentos en el 99%. Este resultado coincide con el de la literatura<sup>(4,6-10)</sup>. En las intoxicaciones voluntarias es la vía de acceso más factible para la persona y en las accidentales influyen aspectos como los ya citados previamente sobre la utilización de envases y formas de almacenamiento inadecuados.

---

## CONCLUSIONES

Un total de 1347 registros de pacientes con intoxicación aguda fueron identificados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. La tendencia durante el tiempo se observa en aumento en los últimos años.

La principal causa de intoxicación en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias fue voluntaria en el 76% ( $n = 1027$ ) de los casos, seguida de la accidental en 18% ( $n = 236$ ); las causas laborales, las delictivas y las iatrogénicas tuvieron menor relevancia. El grupo etario más frecuente en intoxicaciones voluntarias y accidentales fue el de 16 a 30 años y no hubo diferencia significativa entre ambos géneros. Sin embargo, la probabilidad de intoxicación a temprana edad en el género femenino fue mayor con respecto al género masculino,  $p < 0,05$ . La zona urbana fue la que mayor número de casos aportó en intoxicaciones, principalmente de tipo voluntario.  $P < 0,05$ . Sin embargo, la causa tipo accidental fue más prevalente en la población rural.  $p < 0,05$ . Los primeros agentes causales de intoxicación fueron los plaguicidas con el 58% ( $n = 784$ ) y los medicamentos con el 12% ( $n = 167$ ). Los plaguicidas más implicados fueron los carbamatos (aldicarb, propoxur y carbofuran) y los organofosforados (clorpirifos y triclorphon). Los medicamentos más consumidos

fueron los antidepresivos, los analgésicos y las fenotiazinas.

En cuanto a la procedencia de los casos, los municipios que mayor número de casos de intoxicaciones aportaron fueron Neiva con 52% (n = 696), Pitalito 10% (n = 133) y Palermo 5% (n = 68). También se presentaron casos de otros departamentos como Tolima, Cundinamarca, Caquetá, Cauca, Nariño y Putumayo en una menor frecuencia.

## RECOMENDACIONES

La alta incidencia de intoxicaciones asociadas a motivaciones suicidas requiere un abordaje multidisciplinario que incluya no solo el soporte psicológico en la institución de salud sino también el desarrollo de programas de prevención para el suicidio en los primeros niveles de atención.

Se deben desarrollar políticas de regulación sobre la venta y el uso de pesticidas.

Se requiere la implementación de un centro toxicológico en la región, donde se pueda realizar apoyo a los profesionales de la salud en el tratamiento eficaz de las intoxicaciones, teniendo en cuenta la gran diversidad de los posibles agentes y la necesidad de realizar en algunos casos laboratorios químicos para confirmar la sustancia causal.

## REFERENCIAS

- Ferrer A, Nogué S, Dueñas A, Civeira E. *et al.* Perfil epidemiológico actual de las intoxicaciones agudas en urgencias. En Intoxicaciones agudas graves. *Ars Médica* 2006;1-15.
- Varona M, Henao G, Lancheros A, Murcia A, *et al.* Factores de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en el departamento de Putumayo 2006. *Biomédica* 2007;27:400-409.
- Palacio D. *Guías para el manejo de urgencias toxicológicas*. Grupo de atención de emergencias y desastres. Ministerio de la protección social 2008;17-18.
- Consejo Colombiano de Seguridad CISPROMQUIM. *Informe de Emergencias Anual-2009*. www.cisproquim.org.co
- Ministerio de la Protección Social. *Intoxicaciones en Colombia*. Base de datos SIVIGILA 2009. www.minproteccionsocial.gov.co
- Sarmiento MJ, Caballero A. Pesticidas como método suicida: un reporte de caso con Chlorfenapyr. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2008;37(2):272-279.
- Salas RD, Andrade P, Buena PV. Epidemiología de las intoxicaciones asistidas en la clínica Madre Bernarda (1992-1997), Clínica Vargas (1994-1997), Clínica Blas de Lezo (1994-1997) y Hospital Universitario de Cartagena (1992-1997). *Acta Toxicológica Argentina* 7(2):38-40.
- Mena HC, Bettini SM, Cerda JP, Concha SF, Paris ME. Epidemiología de las intoxicaciones en Chile: una década de registros. *Revista Médica de Chile* 2004;132:493-499.
- Silva R, Wilkins A, Rodríguez L, Olvera R. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México. *Revista Medicina Interna de México* 2005;21(2):123-132.
- González ML, Conill Tomasa, Pérez R. Incidencia de las intoxicaciones agudas. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 1999;15(1):24-31.
- Uribe M, Moreno C, Zamora A, Acosta P. Perfil epidemiológico de la intoxicación con burundanga en la clínica Uribe Cualla S.A. de Bogotá, D.C. *Acta Neurológica Colombiana* 2005;21:197-201.
- Cárdenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Estudio Epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos 1998-2001. *Revista Biomédica* 2005;25:170-180.



**UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA**

FACULTAD DE SALUD

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*Andrés Yepes<sup>‡</sup>, Emerson Ávila\*, Henry Carreño\*, Julián Barreto\*,  
Imer Yecid Currea\*, Eliana Sofia Chaves\*, Orlando Montero García\*\**

# PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN URINARIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES CON HIV/SIDA

*Prevalence of acquired urinary infection in patients with HIV/AIDS*

*Fecha de recibido: 24 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 14 de mayo de 2010*

**Resumen.** Con el fin de conocer la casuística de los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaban infección de vías urinarias (IVU), se realizó un estudio de corte retrospectivo que se llevó a cabo a través de la identificación de pacientes VIH/SIDA que presentan concomitantemente IVU, tratados en la consulta externa de la Clínica Central de Especialistas de la Ciudad de Neiva entre los años 1998-2008; las variables estudiadas fueron edad, sexo, estrato, urocultivo, recuento de CD4 previos a la infección, carga viral previa a la infección, tratamiento instaurado y tratamiento antirretroviral. Se utilizó el programa Epiinfo versión 3.5, en donde previa elaboración del cuestionario a utilizar se digitaron los datos con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las historias clínicas, realizar un mejor y más eficiente análisis de las variables. Los resultados más importantes fueron: para un total de 273 pacientes se encontraron 13 casos de infección de vías urinarias de los cuales el 62% eran mujeres y el

76,9% estaban entre 20 y 50 años; el principal germen aislado fue la *Escherichiacoli* en un 61,5%; el principal tratamiento instaurado fue en siete casos con ciprofloxacina; para el recuento de CD4 el 61,5% tenían un recuento menor a 200, y para la carga viral el 76,9% de los casos tenían una carga viral menor de 100.000 copias.

**Palabras clave:** VIH/SIDA, infección de vías urinarias, urocultivo, recuento de CD4.

**Abstract.** A correlational prevalence study was conducted with the aim of knowing the casuistry of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) and suffering from urinary tract infection (UTI). Patients having both HIV/AIDS and UTI at the same time were identified. These patients had had outpatient consultation at Clinica Central de Especialistas in Neiva, between 1998 and 2008. The variables analyzed were age, sex, social status, urine culture, recount of CD4 prior to infection, viral load before infection, prescribed treatment and treatment for UTI.

‡ Correspondencia: Correo electrónico: yepespipe@hotmail.com

\* Estudiantes Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Estos autores contribuyeron de igual manera en la realización de este trabajo.

\*\* Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad Surcolombiana.

The Epi info version 3.5 program was used to analyze the data gathered by means of a questionnaire. A database was created which allowed to carry out a better and more efficient analysis of variables.

The most important results were: 13 out of 273 patients were found to suffer from UTI, 63% were women and 76.9% were between 20 and 50 years old. The main isolated microorganism was *Escherichia coli* in a 61.5%, the most common prescribed treatment for UTI was ciprofloxacin in 7 cases; for CD4 recount, 61.5% of the patients had recounts < 200; 76.9% of the patients had viral load < 100.000 copies.

**Key words:** HIV/AIDS, urinary tract infection, urine culture, CD4 cell counts.

## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología

La pandemia mundial causada por la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) representa un riesgo para el control de múltiples etiologías, convirtiéndose en un problema de salud mundial de una magnitud sin precedentes, reportándose casos en todos los países del mundo. Según la *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, en el año 2007, 33 millones de personas en el mundo vivían con el VIH; de esta población el 67% se alberga en el África subsahariana y se estima que aproximadamente la mitad son del sexo femenino; para este mismo año las nuevas infecciones generadas por el VIH fueron 2,7 millones de personas que incluyen a 370.000 niños menores de 15 años, y los jóvenes entre 15 y 24 años representan el 45% de esta población; dos millones de personas fallecieron a causa del SIDA ese mismo año<sup>(1)</sup>.

En Colombia, entre los años 1983 y 2007, se ha reportado un total acumulado de 57.489 casos de infección por VIH o en estado de SIDA de los cuales 24.000 han fallecido; en términos de porcentajes, el 76% correspondió a hombres, el 22,1% a mujeres y solo para el 2007 el 63,9% correspondió a personas de sexo masculino<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con la Secretaría de Salud Departamental del Huila, la prevalencia del VIH entre los años de 1988 y la semana 24 del 2008, en la población de 15 a 49 años, fue de 0,14% (752 casos de 530.942 huilenses entre los 15 y

49 años entre los periodos 1988 a semana 24 de 2008); de tal manera que si se mantiene estable el comportamiento, se podría cumplir la meta del milenio establecida para Colombia que consiste en reducir la prevalencia del VIH/SIDA en un 1,2%<sup>(3)</sup>.

### HIV e infección de vías urinarias

Dentro de las complicaciones renales asociadas a la infección por SIDA se encuentran las glomerulopatías, la nefritis intersticial, la necrosis tubular aguda e infecciones intrarrenales. Todos estos procesos desencadenan alteraciones del volumen del líquido extracelular, que conllevan a alteraciones hemodinámicas, hidroelectrolíticas y ácido-básicas que finalmente terminan en disfunción renal.

Se ha visto que este tipo de pacientes presentan concomitantemente IVU por gérmenes inusuales como *Cándida spp*, *Salmonella* y *Acinetobacter*. También, se han documentado gérmenes usuales como *Escherichiacoli* y especies de pseudomonas. Otros microorganismos encontrados incluyen *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* del grupo D y *micobacteriumavium*. De tal modo que el tracto urinario puede ser susceptible a las complicaciones de la infección por VIH<sup>(4)</sup>, encontrándose a la *Escherichiacoli* y *Enterobacterspp* como los patógenos dominantes asociados con IVU<sup>(5)</sup>.

Se ha reportado que la prevalencia de IVU es mayor en los pacientes jóvenes hombres con infección por el VIH que en los no infectados. Además, la prevalencia de IVU en pacientes con SIDA aumenta en relación con pacientes asintomáticos infectados por VIH y el tratamiento antibiótico puede causar una subestimación de la verdadera prevalencia de IVU en estos pacientes<sup>(6)</sup>.

El riesgo de IVU se incrementa en pacientes infectados por VIH con recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/ml, en comparación con otros grupos de pacientes infectados por el VIH con cuenta mayor de linfocitos CD4+<sup>(7)</sup>.

No existe en la literatura mundial un gran número de estudios que confronten la relación entre la infección por VIH y la infección de vías urinarias, por eso el objetivo del estudio es conocer la prevalencia de la infección de vías urinarias (IVU) adquirida en la comunidad en pacientes seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia

ciencia adquirida (VIH/SIDA), atendidos en la Clínica Central de Especialistas de la ciudad de Neiva durante el periodo 1998-2008.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es un estudio de cohorte retrospectivo, de prevalencia correlacional, que se llevó a cabo a través de la identificación de pacientes VIH/SIDA que presentan concomitantemente IVU, tratados en la consulta externa de la Clínica Central de Especialistas de la ciudad de Neiva entre los años 1998-2008. Con este tipo de estudio se pretende estimar la magnitud de la IVU adquirida en la comunidad en pacientes VIH/SIDA y determinar a su vez si ésta comorbilidad es lo suficientemente frecuente en este tipo de pacientes debido a que hay muy pocos estudios que reporten tales cifras. Fue tomada en cuenta la población de pacientes con VIH/SIDA en tratamiento en la consulta externa de la Clínica Central de Especialistas de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido entre los años 1998-2008; se revisaron un total de 273 historias de donde se extrajo la prevalencia de IVU.

Se utilizó un cuestionario previamente diseñado teniendo en cuenta los objetivos propuestos en el presente trabajo, buscando la facilidad del diligenciamiento y la objetividad de las posibles respuestas con el fin de hacer la revisión más ágil y eficaz. Éste evalúa todas las variables propuestas en el estudio. Se utilizó el programa Epiinfo versión 3.5, en donde previa elaboración del cuestionario a utilizar se digitaron los datos con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las historias clínicas, realizar un mejor y más eficiente análisis de las variables.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta el tipo de estudio, no se requiere carta de consentimiento informado por cada uno de los pacientes, se solicita el permiso correspondiente a la institución responsable de las historias clínicas teniendo en cuenta que los datos de identificación, como nombre y apellidos, no serán registrados en los cuestionarios, ya que no son variables importantes para el desarrollo del estudio; de esta manera se brindará seguridad y privacidad a los pacientes, sin violar su derecho a la intimidad.

## RESULTADOS

De 273 pacientes con diagnóstico VIH/SIDA, durante el periodo 1998-2008, se documentó IVU en trece (4,8%) pacientes, los cuales tienen una edad promedio de 38,3 (r: 23-66) años, con una distribución similar para los dos sexos (seis hombres y siete mujeres).

En los trece casos documentados con VIH/SIDA e IVU, el principal germen documentado fue la *Escherichiacoli* (*E. coli*) en ocho (61,5%) casos, seguido por el *Enterobacterspp* y el *Proteusmirabilis* (Tabla 1).

**Tabla 1.** Microorganismos aislados en infección de vías urinarias.

Urocultivo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichiacoli</i>	8	61,5
Enterobacter	2	15,4
Proteusmirabilis	1	7,7
Sin cultivo	2	15,4
Total	13	100

Con relación al recuento de linfocitos CD4+ en los pacientes con VIH/SIDA, se encontró que de los trece casos que presentaron IVU, ocho (61,5%) tuvieron CD4+ < 200 células/ $\mu$ L, cuatro (30,8%) mostraron un recuento entre 200-500 células/ $\mu$ L y solo un caso tuvo recuento mayor de 500 células/ $\mu$ L. El odds ratio (OR) fue de 3,9 con un intervalo de confianza entre 1,11 y 14,62 (Tabla 2).

**Tabla 2.** Recuento de linfocitos CD4+ en pacientes con infección de vías urinarias y HIV/SIDA.

CD4+	IVU
< = 200	8 (61,5%)
> 200 - 500	4(30,8%)
> 500	1 (7,7%)
Total	13 (100%)

Con respecto a la carga viral se halló que en el 76,9% (n = 10) de los casos con VIH/SIDA e IVU tuvieron carga viral < 100.000 copias (Tabla 3). 107 pacientes recibieron profilaxis antibiótica con TMP/SMX, de los cuales cuatro desarrollaron

**Tabla 3.** Carga viral en pacientes HIV/SIDA e infección de vías urinarias.

Carga viral (copias)	IVU
< 100.000	10(76,9%)
> 100.000	3(23,1%)
Total	13

IVU que corresponde al 30,8% del total de pacientes que desarrollaron la infección; por otra parte, de 166 pacientes que no recibieron profilaxis antibiótica con TMP/SMX para *Pneumocystisjiroveci*, nueve desarrollaron IVU, lo que representa 69,2% del total de los casos.

Dentro de los criterios clínicos que se tuvieron en cuenta para determinar una infección del tracto urinario, se encuentran: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, orina mal oliente y/o hematuria. En cuanto a las pruebas de laboratorio, se tomó como referencia el reporte del último parcial de orina tomado mediante micción espontánea (episodio único) y se determinaron como criterios sugestivos de infección de vías urinarias los siguientes: aspecto turbio o lechoso, color verde-azul, olor amoniacal, ph > 6,5, cetonuria > 5 mg/dl, presencia de nitritos, más de cinco leucocitos por campo en todos los campos, más de un hematíe por campo en todos los campos, bacterias > 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonia y cilindros leucocitarios.

## DISCUSIÓN

Aunque los pacientes con VIH/SIDA son una población susceptible a infecciones causadas por gérmenes oportunistas, en este estudio podemos observar que los patógenos causantes de IVU son gérmenes usuales pertenecientes a flora normal de región perineal. Los estudios documentados solo reportan la prevalencia de IVU nosocomial<sup>(8)</sup>, siendo este el primer estudio donde se documenta la prevalencia de IVU adquirida en la comunidad en pacientes con VIH/SIDA, la cual fue del 4,8%. La mayor prevalencia de IVU existente en el sexo femenino en la población general no se observa en los pacientes con VIH/SIDA, apreciándose en el presente estudio una distribución similar en los dos sexos<sup>(9)</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron en su mayoría de los estratos 1 al 3; sin embargo,

los resultados no son concluyentes y no podemos asegurar que el estrato bajo haya sido un factor de riesgo para contraer la IVU a falta de más población de estratos superiores con los cuales hacer una comparación objetiva.

El rango de edad con mayor prevalencia de IVU es el comprendido entre 20 y 50 años, que se relaciona directamente con la exposición a factores de riesgo dados por el incremento de actividad sexual y reproductiva.

Se encontraron factores de riesgo para adquirir IVU como el recuento de CD4+ < 200 células/μL, rango en el cual el OR fue de 3,9 (IC 90%: 1,11-14,62), con relación a los pacientes con recuentos mayores a dicha cifra; otro factor a tener en cuenta es el no uso de terapia antibiótica profiláctica, donde a pesar del tamaño de la muestra, el 69,2% de los casos de IVU no recibían profilaxis, y en los que recibieron profilaxis con TMP/SMX se produjo una reducción de las IVU en pacientes HIV/SIDA.

La carga viral no fue relevante ya que no se encontró una relación importante entre esta y las IVU porque los datos fueron muy variables y según los intervalos de confianza calculados esta variable no es significativa.

Como en la población general, los principales gérmenes causantes de IVU adquirida en la comunidad en pacientes con VIH/SIDA son los gram negativos, de los cuales el patógeno predominante es la *Escherichiacoli*.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de infección de vías urinarias (IVU) adquirida en la comunidad en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) fue del 4,8%, durante el periodo 1998-2008; la frecuencia de IVU fue similar en los dos sexos, y el principal grupo etario comprometido fue entre los 20 y 50 años.

El tratamiento profiláctico suministrado, consistente en trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), pudo haber tenido impacto en la reducción de la IVU adquirida en la comunidad en los pacientes con VIH/SIDA.

A pesar del pequeño número de casos documentados con IVU, se puede comentar que el recuento de linfocitos CD4+ < 200/uL en pacientes con

VIH/SIDA es un factor de riesgo e incrementa la frecuencia de IVU en este tipo de pacientes.

Los gérmenes gram negativos son los principalmente implicados en la IVU adquirida en la comunidad en los pacientes con VIH/SIDA, donde el patógeno predominante es la *Escherichiacoli*.

Siendo el presente un estudio retrospectivo y con un pequeño número de casos con IVU adquirida en la comunidad en pacientes con VIH/SIDA, se espera servir de base para estudios prospectivos que permitan conocer mejor los factores de riesgo implicados.

---

## REFERENCIAS

1. WHO library cataloguing-in-publication data. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008: executive summary. *Joint united nations programme on HIV/AIDS UNAIDS, Geneva, Switzerland*. 32 p.
2. Secretaría de salud departamental, Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA), *Boletín epidemiológico del Huila*, 2008.
3. Ministerio de la Protección Social, *Boletín de prensa* nro. 061 de 2008, Situación de la epidemia de VIH/SIDA en Colombia.
4. Asharam K, Bhimma R, Adhikari M. Human immunodeficiency virus and urinary tract infections in children. *Annals of tropical paediatrics* 2003;23:273-277.
5. Schönwald S, Begovac J, Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999; 11:309-311.
6. Petrosillo N, Pugliese G, Girardi E, *et al*. Nosocomial infections in HIV infected patients. *Epidemiology and Social* 1999;13: 599-605.
7. Felix De Pinho A, Santoro G, Ferreira C, *et al*. Urinary tract infection in men with aids. *Genitourin Med* 1994;70:30-34.
8. Hoepelman AI, van Buren M, van den Broek J, *et al*. Bacteriuria in men infected with HIV-1 is related to their immune status (CD4+ cell count). *AIDS* 1992;6:179-184.
9. O'Regan S, Russo P, Lapointe N, *et al*. AIDS and the Urinary Tract. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1990;3:244-251.



**UNIVERSIDAD  
SURCOLOMBIANA**

FACULTAD DE SALUD

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

*William Perdomo Flórez\*‡, Fernando Ortiz Rivera\*, Yeny Aracelly Núñez Rosero\*,  
Dolly Castro Betancourth\*\**

# PREVALENCIA DE SALMONELOSIS EN AVÍCOLAS TECNIFICADAS DE POSTURA DEL DEPARTAMENTO DEL HUILA

*Prevalence of salmonellosis on modernized poultry  
laying farms in the department of huila*

*Fecha de recibido: 24 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 14 de mayo de 2010*

**Resumen.** La infección de origen alimentario por *Salmonella* es de las causas más importantes de intoxicación alimentaria en humanos y animales. Los reservorios son animales portadores asintomáticos y las fuentes de infección son alimentos o productos de estos.

El aumento de la incidencia de *Salmonella* es de gran impacto tanto en salud pública y salud animal principalmente por la diseminación de microorganismos en la industria avícola. En el mundo los indicadores de prevalencia son del 10% al 17% en humanos y del 25% al 55% en animales, incluyendo aves de engorde.

El objetivo de esta investigación es identificar la prevalencia de salmonelosis, en avícolas de postura en la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo. Para tal fin se incluyeron aves de 19 a 68 semanas de edad para llevar a cabo este estudio de corte transversal.

Se practicó la caracterización de cada granja, teniendo en cuenta diferentes aspectos: tamaño, línea genética,

edad y peso de las aves; fueron evaluadas las condiciones de bioseguridad, y posteriormente recolectada la información con lista de chequeo.

Para lograr definir la prevalencia de salmonelosis se realizó por parte de los médicos veterinarios zootecnistas la toma de frotis cloacal a 372 aves; se tomaron dos muestras: una para estudio y otra para control por ave; luego fueron llevadas al laboratorio del Instituto Colombiano Agropecuario, para su análisis; finalmente no fue posible la detección de la bacteria *Salmonella* en las muestras estudiadas provenientes de las cuatro granjas de estudio.

**Palabras clave:** infecciones por *Salmonella*, *Salmonella*, salmonelosis, manipulación animal, barreras biológicas.

**Abstract.** Food-borne infection by *Salmonella* is one of the most important causes of food poisoning in humans and animals. The reservoirs are asymptomatic carrier animals and sources of infection are foods or products derived from these.

\* Especialistas en epidemiología, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana.

‡ Correspondencia: williamperdomoflorez@hotmail.com

\*\* Profesora titular, Departamento de Medicinal Social y Preventiva, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana.

The increase in incidence of *Salmonella* is of great impact on both public health and animal health, mainly due to the dissemination of microorganisms through the production chain of poultry farms. Globally, prevalence rates rise from 10 to 17% in humans and 25 to 55% in animals, including birds for fattening.

The objective of this research is to identify the prevalence of salmonella in poultry laying farms, located in the rural area of the municipalities of Neiva, Rivera and Palermo. Birds with ages between 19 to 66 weeks were included to carry out this cross-sectional study.

Each poultry farm was characterized taking into consideration different aspects like: size, genetic line, age and weight. Biosecurity conditions were evaluated; then information was collected using checklist.

To determine the prevalence of *Salmonella*, veterinarians took cloacal swabs to 372 birds. Two samples were taken; one for study and the other for bird control, which were taken to the Colombian Agricultural Institute laboratory for analysis. In the end it was not possible to detect *Salmonella* bacterium in the samples coming from the four poultry farms under study.

**Key words:** infection by *Salmonella*, *Salmonella*, salmonellosis, animal manipulation, biological barriers.

---

## INTRODUCCIÓN

El género *Salmonella* consiste de bastones gram-negativos, pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. A pesar de su tamaño reducido (0.5  $\mu\text{m}$  x 2  $\mu\text{m}$  aproximadamente), se adaptan fácilmente y logran colonizar diferentes ambientes; no obstante, son las temperaturas cercanas a 37°C las que más le favorecen<sup>(1)</sup>.

La ingesta de alimentos contaminados con *Salmonella* afecta las células del epitelio intestinal, lo que produce su destrucción, con consecuencias evidentes desde el periodo de incubación, el cual dura de 8 h a 72 h; durante este periodo el paciente usualmente padece diarrea y dolor abdominal, el cual, en ocasiones, es acompañado de fiebre. La enfermedad puede ser controlada en adultos, pero el tratamiento en menores presenta mayores complicaciones debido a la mayor vulnerabilidad de estos<sup>(1)</sup>.

Dentro de los alimentos susceptibles a la contaminación, son los de origen avícola, posiblemente con el aumento de su comercialización y distribución, los que más han contribuido al incremento de la diseminación y transmisión de

*Salmonella*<sup>(2)</sup>. Entre las principales vías de contaminación se encuentran la transmisión vertical y la transmisión horizontal; en la primera la *Salmonella* viene de un ave infectada, pasando directamente a los huevos; mientras que en el segundo tipo, la contaminación se produce por el contacto con lugares o materiales previamente infectados con *Salmonella*<sup>(1)</sup>.

Además de ser un problema de salud generalizado, la salmonelosis preocupa igualmente a la industria avícola; por ejemplo, solo en Estados Unidos la infección es una amenaza para una industria que produce más de nueve billones de aves con destino de consumo humano cada año<sup>(3)</sup>.

Igualmente preocupante son los resultados de estudios previos, los cuales han mostrado que el difícil control de la *Salmonella* la convierte en un problema de salud pública. De una forma general, la desinfección química ha mostrado pocos efectos, y en varios ensayos se han encontrado altas poblaciones de *Salmonella*, incluso después de probar diferentes protocolos de limpieza usando diferentes compuestos<sup>(1)</sup>.

A nivel local, específicamente en el departamento de Antioquia, se han reportado como cepas predominantes a *Salmonella infantis*, *Salmonella enteritidis* y *Salmonella kedougou*; también se demostró que son sensibles al tratamiento con antibióticos, específicamente a las fluoroquinolonas<sup>(2)</sup>.

Aunque los datos anteriores corroboran la importancia del estudio de la prevalencia de la *Salmonella*, los reportes y análisis publicados sobre su prevalencia en nuestra zona no son suficientes. Este es el primer reporte que muestra la prevalencia de *Salmonella* en esta región del país, específicamente en tres municipios del departamento del Huila.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

La presente investigación se fundamentó en un estudio epidemiológico de prevalencia de salmonelosis en cuatro avícolas de postura ubicadas en el área rural de los municipios de Neiva, Palermo y Rivera, durante el segundo semestre de 2009. Este estudio es observacional y descriptivo, mide a la vez la prevalencia de la exposición y el efecto en una muestra poblacional en un solo momento temporal; es decir, permite estimar la magnitud y

distribución de una enfermedad o condición en un momento dado<sup>(4)</sup>. El estudio tuvo una dirección prospectiva, ya que fue un estudio longitudinal en el tiempo; se diseñaron y recolectaron los datos en el momento en que se visitaron las granjas.

### Lugar y ubicación geográfica

Las granjas avícolas incluidas en el estudio están ubicadas a 15 km del perímetro de la ciudad de Neiva, ubicada a 2° 59' 55" de latitud norte y 75° 18' 16" de longitud oeste, a 422 msnm, con humedad relativa promedio de 68%, precipitación media de 1343.7 mm anuales, temperatura media de 30°C y pertenecientes a zonas desérticas boscosas con ríos circundantes.

Las granjas poseen características industriales, comerciales y con procesos de bioseguridad, georreferenciadas e identificadas por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

### Recolección de datos

Debido a la continua rotación de las aves por fines comerciales, se procedió a realizar el inventario real de la población avícola de postura por galpón con el objetivo de determinar el número de muestras a tomar. De esta forma, el tamaño de la muestra obtenido fue de 372 aves, las cuales fueron muestreadas dos veces; una muestra fue enviada al laboratorio y la otra se tomó para confirmar resultados dudosos.

Los datos fueron tomados a través de una encuesta con preguntas normalizadas dirigidas a una muestra representativa de propietarios de las granjas. Esta se realizó a través de una lista de chequeo que permitió la recolección de información precisa para validar los controles<sup>(5)</sup>.

### Detección de *Salmonella*

La detección de la bacteria se realizó de acuerdo con los protocolos establecidos por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). Una vez capturada el ave se procedió a realizar el hisopado cloacal (introducción del hisopo a una profundidad de 2 cm girándolo para su impregnación y recolección de la muestra). Posteriormente cada ave muestreada fue marcada para evitar la sobrevaloración. Después de tomada cada muestra, la cabeza del hisopo fue cortada y depositada en un recipiente estéril, enseguida las muestras fueron mantenidas a 4°C hasta su siembra e incubación en el medio de cultivo específico durante 12 h, 24 h y 48 h. Una muestra

previamente contaminada con *Salmonella* fue incluida en el estudio y esta funciona como control positivo del experimento.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron digitados y organizados en tablas electrónicas en el programa Excel (Microsoft). El análisis estadístico fue de tipo descriptivo. Incluye porcentajes y promedios para la presentación de las variables, y posteriormente fueron analizados en el programa estadístico EPIINFO 2005.

### Consideraciones éticas

Previo al inicio de la recolección de los datos, los propietarios de las granjas fueron informados sobre las características del estudio, donde se les solicitó consentimiento para participar; una vez que este fue otorgado, se iniciaron los procedimientos del estudio.

Atendiendo el espíritu de la resolución 8430 de 1993, artículo 87, del Ministerio de Salud, no se ocasionó maltrato, alteración o riesgo a los animales que fueron objeto de esta investigación.

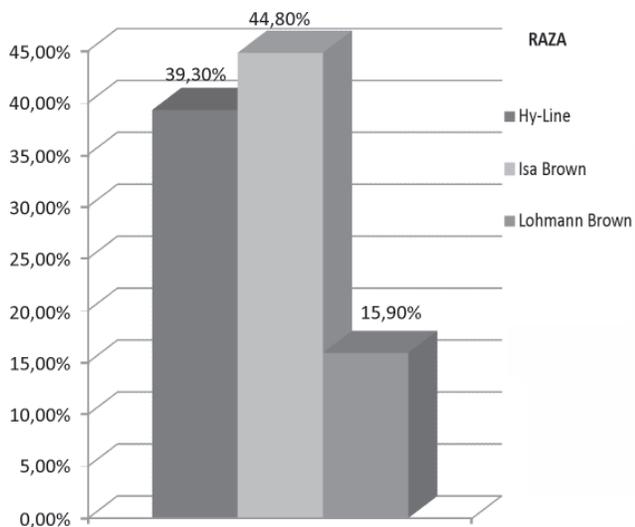
## RESULTADOS

### Caracterización de la granjas

Dentro de la visita a las cuatro granjas se encontró una población total de aves de 415.310, siendo la granja 1 la que presentó un mayor número de estas; le siguen en número la granja 4, la granja 2 y la granja 3 (Tabla 1). Las granjas poseen las siguientes líneas genéticas de gallinas ponedoras, en orden decreciente: Isa Brown, Hy-line Brown y Lohmann Brown (Figura 1).

**Tabla 1.** Población avícola dada en valores y porcentajes de cuatro granjas avícolas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

Granja	Frecuencia	Porcentaje
1	165.270	39,8
2	100.190	24,1
3	44.800	10,8
4	105.050	25,3
Total	415.310	100,0



**Figura 1.** Valores en porcentaje de las líneas de aves usadas en cuatro granjas avícolas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

Las aves seleccionadas están entre las 19 y 68 semanas de edad; se observó como edad más frecuente las 25 semanas (Tabla 2).

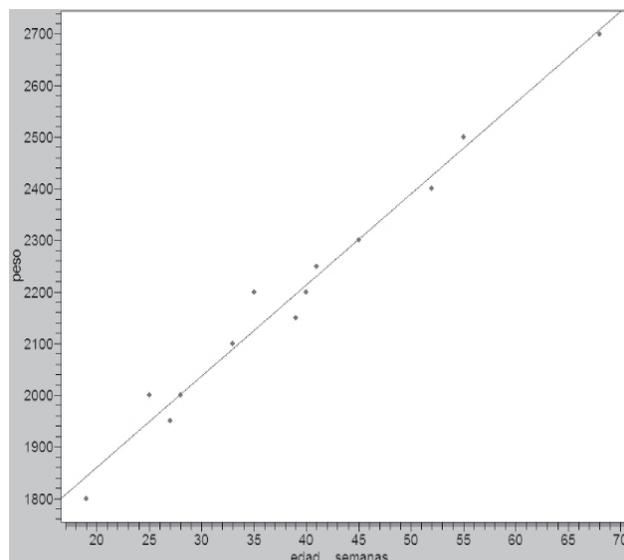
**Tabla 2.** Edad en semanas de la población avícola dada en porcentajes de cuatro granjas avícolas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

Edad (semanas)	Frecuencia	Porcentaje
19	22.350	5,4
25	63.675	15,3
27	15.930	3,8
28	46.690	11,2
33	44.470	10,7
35	15.545	3,7
39	45.174	10,9
40	20.500	4,9
41	22.000	5,3
45	58.956	14,2
52	20.870	5,0
55	20.450	4,9
68	18.700	4,5
Total	415.310	100,0

El peso de los animales osciló entre los 1800 y los 2700 g, siendo las aves de 2000 g las que presentaron una mayor frecuencia. La relación entre edad y peso se mostró lineal y de manera constante (Tabla 3, Figura 2).

**Tabla 3.** Distribución por peso de la población total de aves de cuatro granjas avícolas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

Peso (g)	Frecuencia	Porcentaje
1.800	22.350	5,4
1.950	15.930	3,8
2.000	110.365	26,6
2.100	44.470	10,7
2.150	45.174	10,9
2.200	36.045	8,7
2.250	22.000	5,3
2.300	58.956	14,2
2.400	20.870	5,0
2.500	20.450	4,9
2.700	18.700	4,5
Total	415.310	100,0



**Figura 2.** Relación edad y peso de población avícola de cuatro granjas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

**Estado sanitario**

La ausencia de un plan de bioseguridad pone en riesgo la producción avícola de cualquier granja avícola. El control sanitario es fundamental para reducir el surgimiento de enfermedades en las aves.

Para cuantificar el uso de parámetros de bioseguridad de cada granja se valoraron trece variables relacionadas con el estado sanitario de las mismas. Se determinó el porcentaje de cada granja relacionando el número de variables usadas (Tabla 4). La granja 1 fue donde se aplicaron más

**Tabla 4.** Variables de bioseguridad presentes en cuatro granjas avícolas de postura de la zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, localizados en el departamento del Huila.

Granja variables	1(%)	2(%)	3(%)	4(%)
Alimento industrializado	7,69	0,00	0,00	0,00
Asistencia profesional	7,69	7,69	7,69	7,69
Control de material desecho	7,69	7,69	7,69	7,69
Control plagas	7,69	7,69	7,69	7,69
Galpones con malla	7,69	7,69	7,69	7,69
Manejo mortalidad	7,69	7,69	7,69	7,69
Monitoreo serológico	7,69	0,00	0,00	0,00
Plan vacunal	7,69	7,69	0,00	7,69
Registro ingreso	0,00	7,69	7,69	0,00
Registro producción	7,69	0,00	7,69	7,69
Tipo de explotación único	7,69	7,69	7,69	7,69
Tratamiento agua	7,69	7,69	7,69	7,69
Tratamiento de heces	7,69	7,69	7,69	7,69
Total	92,28	76,90	76,90	76,90

variables de bioseguridad; solamente no se encontró el registro de ingreso de las aves, pero de todas las granjas es la única que usa alimentos industrializados en la dieta de las aves y también presenta monitoreo serológico de las mismas. Algunas de las otras granjas carecen de registros de producción, plan vacunal, entre otros aspectos.

### Detección de *Salmonella*

Los resultados entregados por el laboratorio del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), de los hisopodos cloacales recogidos en las cuatro granjas avícolas incluidas en el estudio, fueron negativos para *Salmonella*.

Durante el procesamiento del cultivo se presentaron muestras sospechosas provenientes de la granja 3; por tal razón, las muestras control fueron remitidas para su análisis, esta vez a los laboratorios del CEISA de la ciudad de Bogotá, entidad que pertenece al ICA, confirmándose los resultados anteriormente obtenidos.

## DISCUSIÓN

En este estudio se buscó relacionar la prevalencia de salmonelosis en cuatro avícolas de postura con la intoxicación alimentaria por productos de origen avícola, específicamente en una zona rural de los municipios de Neiva, Rivera y Palermo, lugares donde este tipo de reportes son escasos y para la época del estudio (segundo semestre de 2009), inexistentes.

Inicialmente fueron seleccionadas siete granjas para realizar el estudio; sin embargo, se descartaron tres porque no poseían el número de aves necesarias en el ciclo reproductivo de interés para el estudio. Las cuatro granjas de postura seleccionadas están debidamente registradas en el ICA, regional Huila, y cumplen con procesos normales de manejo y administración, siendo las más representativas de la región por capacidad instalada en el proceso de levante y producción.

En el proceso de caracterización de las granjas, en relación con el número de aves, se observó un descenso en la población de 500.000 a 415.310; esta población no es estática y se encuentra en continua rotación. Al analizar la edad de las aves, esta presentó una alta dispersión, probablemente debido a la crisis económica que vivió el sector avícola por el bajo precio del huevo; esta circunstancia produjo la venta de lotes de aves de más 70 semanas de edad, las cuales fueron reemplazadas con aves jóvenes, buscando mantener la producción de huevos; por tal razón el registro de aves mayores de 68 semanas fue nulo<sup>(6)</sup>.

En cuanto a las líneas genéticas encontradas, estas no presentan diferencias significativas frente a la enfermedad, manejo o condiciones especiales, son las más usadas a nivel comercial por los estándares productivos; en cuanto al peso se denota el buen manejo de las normas y recomendaciones de la casa matriz de cada estirpe (nivel de alimentación acorde a la edad para evitar sobrepeso).

El mayor riesgo que puede tener una producción avícola es no contar con un plan de bioseguridad, de ahí que el control sanitario sea parte fundamental de cualquier granja avícola, evitando la introducción de patógenos que afecten la salud, el bienestar y el rendimiento productivo. Durante la evaluación de control sanitario de cada una de las granjas, se observó que ninguna cumplió con el 100% de los factores de bioseguridad establecidos por el Instituto Colombiano Agropecuario<sup>(7)</sup>; factores estos esenciales en la prevención de la enfermedad; al analizar los puntos críticos se destacó la falta de un programa de monitoreo serológico, esta deficiencia hace vulnerables a las granjas debido a que no se detecta la presencia de la enfermedad en una etapa temprana, lo que no permitiría implementar las medidas de control que lleven minimizar los efectos adversos.

El suministro de alimento industrializado o comercial permite contar con una pre-cocción realizada durante el proceso de peletización y quebrantación, haciendo que la supervivencia de patógenos en este proceso sea mínima.

El resultado de las muestras fue negativo, lo cual significa que no hubo prevalencia de *Salmonella* en las granjas incluidas en el estudio; estos resultados son similares a los reportados por Corrales y colaboradores<sup>(8)</sup>, donde a través de dos metodologías se muestrearon centrales de sacrificio avícola en el departamento de Cundinamarca, determinando la ausencia de la bacteria. Esto debido quizá al medio de cultivo empleado ya que en el mercado hay otros métodos de mayor sensibilidad del diagnóstico de *Salmonella*. Es así como en un estudio comparativo de métodos de detección bacteriológicos por caldos enriquecidos con caldo Selenito-Cistina y Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD), se detectó que existen diferencias del resultado cuando se usa caldo de enriquecimiento para *Salmonella* Rappaport-Vassiliadis en el cultivo de muestras de materia fecal. Este puede variar del 10% al 80% en su sensibilidad y en la especificidad hasta un 100%, dependiendo del muestreo y el protocolo del procesamiento; el autor argumenta que el selenito tiene toxicidad y capacidad inhibitoria de colonias de *Salmonella*<sup>(9)</sup>.

De forma interesante, Rodríguez y cols.<sup>(10)</sup> encontraron resultados contradictorios incluso posteriores a la inoculación de la bacteria en un lote de aves. Específicamente fueron tomadas muestras de 120 aves de una semana de edad, previamente infectadas con la bacteria (inocu-

ladas 108 Unidades Formadores de Colonia [UFC]). El lote de animales fue sacrificado 21, 28 y 35 días posterior a la contaminación. Al cultivar muestras de órganos y muestras coprológicas los resultados fueron negativos para *Salmonella*.

Aspectos que quizá afectaron los resultados del experimento pudieron ser el uso de medicamentos en el alimento o el tipo de agua consumido por las aves muestreadas. Trabajos anteriores han mostrado prevalencia baja en lugares sin controles de bioseguridad eficientes, pero con uso de antibióticos en el alimento y control del agua que se le suministra a las aves<sup>(11)</sup>.

De forma similar, se ha reportado que algunos medios pueden presentar diferencias significativas en la efectividad para aislar *Salmonella*; diferentes medios comerciales y medios fabricados bajo fórmula pueden afectar la tasa de crecimiento de los diferentes caldos debido a la concentración de  $MgCl_2$ , que eleva la presión osmótica del caldo, y el uso de verde de malaquita suprime gran parte el crecimiento de *Salmonella*<sup>(12)</sup>.

---

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas en esta investigación, se concluye que en el momento de la toma de las muestras en las cuatro granjas avícolas incluidas en el estudio no presentó prevalencia de *Salmonella* o por lo menos estas no fueron detectadas con el uso de las técnicas tradicionales.

Se encontró que las variables tales como tamaño, edad, peso están ligadas al factor comercial que regula la dinámica del encasamiento en las granjas. Por otro lado, la instauración de un programa de bioseguridad en una granja avícola proporciona un aumento de la productividad de las aves y un aumento en sanidad y en los rendimientos económicos. Así mismo, permite reducir el uso de determinados antimicrobianos, con lo que se estarían reduciendo los residuos antibióticos en los huevos y las canales de las aves.

La metodología usada en los principales centros de investigación del país para aislamiento de la *Salmonella* necesita procesos de actualización ya que esta apenas alcanza una sensibilidad del 60% al 70%, y se sabe que en la actualidad existen

métodos de detección de *Salmonella* con una sensibilidad del 95% al 98,9%. Además, debido a que el tiempo de aislamiento de la bacteria con metodologías tradicionales varía entre cinco y siete días, no se puede aislar la bacteria cuando está metabólicamente inactiva, lo cual puede subvalorar su presencia.

## RECOMENDACIONES

A pesar de los resultados de la investigación, de la ausencia de la bacteria *Salmonella* en las granjas industrializadas en la zona rural de Neiva, Rivera y Palermo, se recomienda continuar con el monitoreo de las granjas a través de pruebas de mayor sensibilidad y especificidad disponibles en el mercado.

Se recomienda incluir en un posterior estudio las granjas tradicionales de poca capacidad ubicadas en la zona. Estas granjas son las que menos controles sanitarios realizan y no cuentan con asesorías profesionales, aumentándose así el riesgo de presentación de *Salmonella*.

Se recomienda realizar estudios paralelos de vectores biológicos presentes en la granja avícolas, tales como roedores, reptiles, insectos, moscas, etc., para conocer si son portadores de la bacteria.

Al igual, es aconsejable realizar estudios en centros de sacrificio de gallinas y expendios de huevos, ya que su exposición debido a la manipulación continua en las diferentes cadenas de comercialización puede incrementar los riesgos de contaminación.

Es también de gran importancia implementar el monitoreo serológico en las granjas estudiadas en forma rutinaria, como también garantizar un estatus sanitario que permita mantener y mejorar la comercialización del producto (huevo) como valor agregado.

También se requiere el uso de técnicas de mayor precisión como el PCR<sup>(13)</sup>; esta técnica diagnóstica en un periodo de 24 a 48 h la presencia de la bacteria, lo cual comparado con el método tradicional, que tarda cinco días en promedio, es mucho más eficiente. Las pruebas PCR tienen una sensibilidad del 95% para aislar *Salmonella* spp., esté metabólicamente activa o no, y es más sensible aun con otras variedades de *Salmonella* como enteritides, donde alcanza una especificidad del 100%. Las pruebas tradicionales y

comerciales que se usan desde la década del ochenta tienen una sensibilidad de 60% y 70% y una especificidad del 100%, solo cuando la bacteria es metabólicamente activa, pero no para aquellas bacterias muertas, lo cual puede significar falsos positivos o negativos del 30% al 100%. Los anteriores valores dejan claro que dependiendo de la técnica usada y de la variedad de interés en el estudio se pueden presentar grandes diferencias en los diagnósticos definitivos de una misma situación (Pérez y cols., 2008).

## SopORTE financiero

Este estudio fue adelantado con recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS

1. Cox NA, Berrang ME, & Cason JA. Salmonella Penetration of Egg Shells and Proliferation in Broiler Hatching Eggs —A Review. *Poultry Science* 2000;79:1571-1574.
2. Uribe C & Suárez MC. Salmonelosis no tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. *Colombia Médica* 2006;37:151-158.
3. Foley SL, Lynne AM & Nayak R. Salmonella challenges: Prevalence in swine and poultry and potential pathogenicity of such isolates. *Journal of Animal Science* 2008; 86(E. Suppl.): E149-E162.
4. Mac Mahon B, Trichopoulos D. *Epidemiología*. 2ª Ed. Marbán, SL. Madrid, España, 2001.
5. Dawson-Saunders B, Trapo R. Bioestadística Médica. 4ª Edición, México. Editorial Manual Moderno, 2005. 372 p.
6. Federación Nacional de Avicultores de Colombia, *Boletín* Edición julio 2009.
7. ICA, Medidas básicas de Bioseguridad que deben cumplir las granjas avícolas del país, *Resolución 3283*, septiembre de 2008.
8. Corrales L, Peña V. Identificación de *Salmonella* y *Escherichiacoli* en manos y guantes de manipuladores en plantas de sacrificio y faenado de un municipio de Cundinamarca. Bogotá. *Nova – Publicaciones Científicas en Ciencias Biomédicas* 2008;6:20-26.
9. Mejía DC. Aplicación de métodos microbiológicos en plantas de sacrificio para la de-

- tección de *Salmonella* Sp en canales porcinas. Tesis. Bogotá, 2008.
10. Rodríguez N, Icochea E, Calle S, Noé N. Estudio de inocuidad de *Salmonella* enterica, subespecie enterica, serotipo enteritidis, var. danysz, lisina negativa en pollos parrilleros. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú* 2006;17:33-38.
  11. Baruta DA, Adonio SM. Investigación de *Salmonella* Sp por método de aglutinación en placa (ARP) en lotes de gallinas y en recría en el norte de la provincia de la pampa. *Ciencia Veterinaria* 2000;1- 4.
  12. Minott P, Caballero M, Determinación de *salmonella* spp. y endoparásitos en zanates (*quiscalusmexicanus*) del parque de Cañas, Guanacaste. *Revista Costarricense de Salud Pública* 2007;16:27-35.
  13. Pérez CM, Sánchez MM, Henao S & Cardona-Castro NM. Estandarización y evaluación de dos pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de salmonella entérica subespecie entérica en huevos. *Archivos de medicina veterinaria* 2008;40:235-242.

## REVISIÓN DE TEMA

Luis Alfonso Laverde Gaona\*

# SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

## *Neuroleptic malignant syndrome*

*Fecha de recibido: 13 de abril de 2010 • Fecha de aprobación: 30 de mayo de 2010*

**Resumen.** El síndrome neuroléptico maligno es una emergencia médica rara, grave y potencialmente fatal, que se asocia al uso de medicamentos neurolépticos, cuya prevalencia es de aproximadamente 0,02% a 3% de los pacientes tratados, y se caracteriza por presentar hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia y disautonomía, además de la elevación de la creatinina (CK), aunque muchas veces no es fácil reconocerlo debido a la variedad de diagnósticos diferenciales. La teoría más aceptada es la relacionada con la actividad dopaminérgica en el Sistema Nervioso Central afectando los núcleos de la base y al hipotálamo, por lo que dentro de su tratamiento se encuentra el uso de agonistas dopaminérgicos tales como la bromocriptina, además del resto de medidas generales. La mortalidad resulta directamente de las manifestaciones disautonómicas de la enfermedad y de las complicaciones sistémicas tales como cardiopatías y falla renal aguda secundaria a rhabdomiolisis, si no se trata de manera precoz.

**Palabras clave:** toxicología, neurolépticos, hipertermia, farmacología.

**Abstract.** Neuroleptic malignant syndrome is a rare medical emergency, serious and potentially fatal, associated with the use of neuroleptic drugs, whose prevalence is approximately 0.02 to 3% of patients, and is characterized by hyperthermia, muscle rigidity, impaired consciousness and dysautonomia, as well as elevated creatine kinase (CK), although often not easy to recognize because of the variety of differential diagnoses. The most accepted theory is related to dopaminergic activity in the central nervous system affecting the basal ganglia and the hypothalamus, so that in its treatment is the use of dopamine agonists such as bromocriptine, in addition to other measures general.

Mortality results directly from the dysautonomic manifestations of the disease and from the systemic complications such as heart and acute renal failure secondary to rhabdomyolysis, if not treated early.

**Key words:** toxicology, neuroleptics, hyperthermia, pharmacology.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome neuroléptico maligno es una emergencia médica rara, grave y potencialmente fatal, que se asocia al uso de medicamentos neurolépticos; fue descrita en 1968; caracterizándose por presentar hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia y disautonomía.

La mortalidad resulta directamente de las manifestaciones disautonómicas de la enfermedad y de las complicaciones sistémicas, pero ha descendido desde los primeros reportes en la década de los sesenta cuando se estimó que era del 76%<sup>(1)</sup>.

---

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del síndrome neuroléptico maligno (SNM) es aproximadamente de 0,02 a 3% de los pacientes tratados con neurolépticos; es mayor en hombres<sup>(1)</sup>. Este síndrome ha sido descrito en todos los grupos etarios, desde los 0,9 hasta los 78 años de edad<sup>(2)</sup>, sin que la edad sea un factor de riesgo<sup>(3)</sup>.

---

\* Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila. Correo electrónico: luisalfonso110@hotmail.com

Aunque los neurolepticos llamados de máxima potencia (haloperidol, flufenazina) han sido los más frecuentemente asociados a la aparición del SNM<sup>(4-5)</sup>, se ha visto que los neurolepticos de baja potencia (ej. clorpromazina) y los llamados fármacos antipsicóticos atípicos (ej. clozapina, risperidona, olanzapina), al igual que los fármacos antieméticos (ej. metoclopramida, prometazina), también pueden producir esta patología<sup>(6-7)</sup> (Tabla 1).

La aparición de SNM se desarrolla en los siguientes eventos<sup>(8)</sup>.

1. Asociación de varios neurolepticos.
2. Asociación de neurolepticos a antidepressivos tricíclicos o sales de litio.
3. Pacientes con síndromes cerebrales de naturaleza orgánica.
4. Administración parenteral de neurolepticos.
5. Asociación de neurolepticos de acción retardada a agentes antiparkinsonianos.

**Tabla 1.** *Fármacos asociados al síndrome neuroleptico maligno.*

Grupo	Ejemplo
Butirofenonas	Haloperidol, bromperidol
Fenotiacinas	Clorpromacina, levomepromazina, trifluofenazina, flufenazina
Tioxantenos	Tiotixeno
Dibenzoxazepina	Loxapina
Agentes depletores de dopamina	Tetrabenazina, alfa-metil-tirosina, retirada de levodopa, levodopa-carbidopa, amantadina, metoclopramida

**Tabla 2.** *Efectos colaterales de los neurolepticos.*

Bloqueo dopaminérgico	Características del síndrome neuroleptico maligno
Núcleo estriado hipotalámico	Rigidez muscular Generación de calor
Diencefalo-espinal	Alteraciones en la regulación del tono vascular y de la temperatura
S. Reticular Activador Ascendente	Desregulación autonómica. Rigidez muscular, estupor, mutismo

## FISIOPATOLOGÍA

La causa del SNM es aún desconocida. Las teorías que existen al respecto se basan en las explicaciones de todas las manifestaciones clínicas que se presentan y en la información obtenida.

La teoría más aceptada es la relacionada con la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central que afecta los núcleos de la base y al hipotálamo<sup>(9)</sup>. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos a nivel central en el hipotálamo puede causar hipertermia y otros síntomas disautonómicos<sup>(10,11)</sup>. La interferencia con las vías dopaminérgicas nigroestriadas puede causar síntomas de tipo parkinsoniano como rigidez muscular y temblor<sup>(11,12)</sup>. Otros neurotransmisores (GABA, adrenalina, serotonina y acetilcolina) pueden aparecer involucrados de manera directa o indirecta<sup>(13-14)</sup>.

Las anomalías motoras son variadas, pero en general son típicas reacciones extrapiramidales parkinsonianas, comúnmente vistas como efectos colaterales de los neurolepticos (Tabla 2). La administración de fármacos tales como la bromocriptina, agonista de la dopamina, disminuye la severidad del SNM<sup>(8)</sup>.

Una teoría alternativa está relacionada con la rigidez y el daño muscular que se presenta en el sistema muscular, posiblemente por los cambios directos en la función mitocondrial muscular. Esto puede suceder debido a alteraciones primarias en el músculo esquelético o por efectos tóxicos directos originados por neurolepticos en el músculo esquelético<sup>(12-15)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SNM se puede definir como la asociación entre un fármaco neuroleptico y la tétada clínica

como son: fiebre, rigidez muscular, cambios en el estado mental y disautonomía<sup>(9-16)</sup>. Se presentan síntomas piramidales como: hipertonía de predominio axial, llegando incluso al opistótono, postura flexora o extensora y alteración de los reflejos, incluyendo la aparición del reflejo de Babinski. Pueden aparecer síntomas extrapiramidales como: temblor, disartria y disfagia. Se desarrolla compromiso de conciencia, lo más frecuente es obnubilación, confusión y catonía, el paciente puede eventualmente evolucionar hacia el coma<sup>(17)</sup>. Puede aparecer debido al inicio de la terapia farmacológica o el incremento de la dosis. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer en horas o días, estimándose que puede ser entre cuatro y catorce días de iniciado el tratamiento, aunque igualmente puede aparecer en cualquier momento. El 90% de los pacientes han presentado los síntomas en promedio a los diez días.

---

## DIAGNÓSTICO<sup>(18)</sup>

El diagnóstico es realizado con base en la historia clínica, un detallado examen físico y hallazgos de laboratorios. Este se puede lograr por medio de los siguientes cinco criterios:

1. Tratamiento reciente con algún neuroléptico generalmente pasadas una a cuatro semanas.
2. Hipertermia (temperatura alrededor de 38°C, aunque pueden alcanzar temperaturas mayores de 40°C).
3. Rigidez muscular.
4. Cambios en el estado mental
5. Al menos uno de los siguientes síntomas: taquicardia, hipertensión o hipotensión, diaforesis o sialorrea, temblor, incontinencia, incremento de la CK o de los niveles de mioglobina urinaria, leucocitosis; acidosis metabólica.

Además de lo anterior, hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. Excluir otras enfermedades neuropsiquiátricas, sistémicas o inducidas por otras drogas.
2. Se puede presentar SNM atípico por lo siguiente:
  - a. Pueden no estar presentes la rigidez muscular o la hipertermia dentro del cuadro inicial.

- b. La rigidez muscular y la hipertermia se pueden desarrollar mucho después que los otros síntomas.
- c. La presentación atípica del SNM puede deberse al tratamiento con antipsicóticos atípicos.

---

## HALLAZGOS DE LABORATORIOS

Aunque los datos de laboratorio pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de SNM, no existe ningún dato analítico patognomónico de este proceso.

Elevación de la creatinina (CK): es el laboratorio que más se relaciona con esta patología, y se podría pensar que entre más elevada sea la CK más podría ser la severidad de la rigidez muscular, siendo sus valores mayores de 1000 IU/L, incluso alcanzando los 100.000 IU/L. Hay que tener en cuenta que este no es un examen específico debido a que se puede elevar por otras causas, como inyecciones, traumas, etc. Los niveles vuelven a la normalidad una vez se resuelva el SNM<sup>(1-2)</sup>.

Otros laboratorios menos específicos son:

1. Leucocitosis que puede ser entre 10.000 y 40.000 glóbulos blancos/mm<sup>3(2-6)</sup>
2. La elevación de la LDH, la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas suele ser común.
3. Trastorno electrolítico: hipocalcemia, hipomagnesemia, hipo o hipernatremia, hipercalemia y acidosis metabólica suele ser comúnmente observada.
4. Elevación de mioglobinuria secundaria a rhabdomiólisis que conlleva a falla renal aguda<sup>(2)</sup>.
5. Otros estudios a realizar: gases arteriales, TP, TPT, INR, test para drogas en orina y suero.

Punción lumbar: está indicada en todo paciente con fiebre y alteración mental para descartar meningitis<sup>(18)</sup>.

---

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. **Síndrome serotoninérgico** (que puede aparecer cuando se utilizan inhibidores de la

monoamino-oxidasa [IMAO] y fluoxetina, o IMAO y L-triptófano, IMAO y tricíclicos) es el diagnóstico relacionado más común, y pueden presentar escalofríos, hiperreflexia, mioclonía y ataxia, además de náuseas, emesis y diarrea. Si se presenta rigidez y diarrea, son menos severos que en el SNM<sup>(19-20)</sup>.

2. **Proceso infeccioso** del SNC en pacientes en tratamiento neuroléptico, en los cuales se pueden sumar los signos extrapiramidales secundarios a la medicación neuroléptica y los signos de la infección<sup>(8)</sup>.
3. **Catatonía letal**: puede ser similar al SNM. Los pacientes con este trastorno desarrollan excitación motora, obnubilación, rigidez, fiebre, taquicardia, diaforesis, presión arterial lábil. Si ya se ha comenzado el tratamiento neuroléptico puede ser difícil realizar el diagnóstico diferencial.
4. **Golpe de calor**: es un trastorno potencialmente mortal que puede verse en pacientes tratados con neurolépticos. Muchos de los síntomas del golpe de calor son comunes con los del SNM, exceptuando que en éste la piel está caliente, seca, no hay sudoración y existe flacidez muscular.
5. **Hipertermia maligna**: síndrome también potencialmente fatal en el que se produce un hipermetabolismo muscular tras la administración de agentes anestésicos halogenados o relajantes musculares despolarizantes. En la hipertermia maligna (HM) existe rigidez de los músculos esqueléticos e incremento de la temperatura corporal hasta 43°C.

Existen diferencias entre el SNM y la HM<sup>(8)</sup>:

- En la HM existe una alteración muscular evidente.
  - La HM es un trastorno genético.
  - La HM se asocia al uso de agentes anestésicos.
  - La HM se desarrolla en minutos.
  - La administración de curare y pancuronio en el SNM produce flacidez.
6. **Atropinismo**: por sobredosis de anticolinérgicos puede originar somnolencia y elevación de la temperatura. La diaforesis y la inestabilidad autonómica no suelen aparecer.
  7. Habría que realizar también diagnóstico diferencial con: la toxicidad por litio, síndrome

me anticolinérgico central, estatus epiléptico, encefalopatía tóxica, etc.<sup>(8)</sup>.

## TRATAMIENTO

Lo primero que se debe realizar y lo más importante es suspender de inmediato el agente causal (neuroléptico), incluso también es importante suspender otros agentes psicotrópicos (litio, terapia anticolinérgica, agentes serotoninérgicos). El tratamiento se puede dividir en medidas generales y específicas.

### Tratamiento general

Son todas aquellas medidas que van encaminadas a reducir la morbimortalidad del paciente. A nivel prehospitalario se debe realizar el protocolo de reanimación para evaluar las condiciones clínicas y así encaminar las acciones siguientes.

Dentro de las medidas generales se puede realizar:

1. Suspender cualquier neuroléptico.
2. Monitorizar al paciente, vigilar su condición ventilatoria y cardiaca. Si es necesario, realizar ventilación mecánica, administrar fármacos antiarrítmicos y colocar marcapasos si es necesario, además de requerir manejo médico en unidad de cuidados intensivos.
3. Mantener una hidratación adecuada para evitar hipotensión. Si la CK está muy elevada, se debe realizar hidratación agresiva con alcalinización urinaria para evitar la falla renal secundaria a la alta carga de mioglobina en el riñón debido a la rhabdomiólisis<sup>(21)</sup>. El balance hídrico debe ser monitorizado cuidadosamente, manteniendo un flujo urinario mínimo de 50 ml/hr<sup>(17)</sup>.
4. Bajar la temperatura usando medios físicos como paños fríos. Si es necesario, se pueden realizar medidas más agresivas: lavado gástrico con agua fría, colocar hielo en las axilas. Se puede usar antipiréticos como el acetaminofén.
5. Puede presentarse marcada hipertensión arterial. La clonidina en este caso podría resultar efectiva<sup>(22)</sup>. El nitroprusiato tendría la ventaja de que facilitaría la disminución de la temperatura corporal al producir vasodilatación cutánea<sup>(23)</sup>.

6. Administrar heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda.
7. Se puede usar benzodiazepinas (ej. clonazepam o lorazepam) entre 0,5 y 1 mg en caso de agitación, si es necesario<sup>(24)</sup>.

### Tratamiento específico

Las recomendaciones farmacológicas para el manejo del SNM se basan principalmente en reporte de casos y experiencia clínica, sin que existan estudios clínicos que los recomienden, por lo que a continuación se mencionan los medicamentos que se podrían usar según su mecanismo.

### Agonistas dopaminérgicos

1. Bromocriptina: fuerte agonista de los receptores D2 dopamina y parcial agonista D1. Se administra para restablecer la pérdida dopaminérgica. Dosis: 2,5 mg vía oral (o por sonda nasogástrica, según sea el caso) cada 6 a 8 h sin sobrepasar los 40 mg/día.
2. Amantadina: posee efectos dopaminérgicos y anticolinérgicos y se usa como alternativa a la bromocriptina. Dosis: inicialmente pueden ser 100 mg por vía oral o sonda nasogástrica según sea el caso, llegando máximo a los 200 mg cada 12h.
3. Levodopa/carbidopa: se ha usado con alguna experiencia exitosa. Dosis: 25/250 mg tres o cuatro veces/día.

Dantrolene: es un relajante de la musculatura esquelética de acción directa (periférica), al producir bloqueo de la liberación de Ca<sup>+</sup> por parte del retículo sarcoplásmico de las fibras musculares, evitando así la contracción muscular. Es el tratamiento de elección en la hipertermia maligna. Dosis de 0,25 mg/kg hasta 2 mg/kg vía intravenosa cada 6 o 12 h. Normalmente el rango de la dosis está entre 3 y 5 mg/kg; la dosis máxima es de 10 mg/kg/día, debido a que una dosis más alta está relacionada con riesgo de hepatotoxicidad<sup>(25)</sup>.

### COMPLICACIONES

La necesidad de un manejo médico oportuno en SNM es esencial e indiscutible. Dentro de las posibles complicaciones tenemos las siguientes:

Deshidratación; trastorno electrolítico; insuficiencia renal aguda secundaria a la rhabdomiólisis y a la mioglobinuria; arritmias cardíacas incluidas Torsade de pointes y paro cardíaco; infarto de miocardio; cardiomiopatía; falla respiratoria aguda secundaria a neumonía, embolismo pulmonar, broncoaspiración, SDRA, neumotórax o neumomediastino; trombosis venosa profunda; trombocitopenia; coagulación vascular diseminada; tromboflebitis; falla hepática; sepsis<sup>(21-26)</sup>.

### CONCLUSIONES

El SNM es una entidad que a pesar de ser poco frecuente, debe estar siempre en nuestra mente cada vez que tengamos en frente un paciente bien sea que se le vaya a iniciar tratamiento con neurolépticos o bien sea que ya los venga consumiendo. Se debe realizar una historia clínica muy detallada para reconocer los síntomas, realizar adecuado diagnóstico descartando los diferenciales e inmediatamente suspender los neurolépticos, además de realizar el resto de tratamiento ya descrito. Las recidivas se pueden presentar por la instauración precoz de los neurolépticos, por lo que la mayoría de los autores consideran prudente esperar por lo menos dos semanas. El uso de neurolépticos de baja potencia, a dosis pequeñas e incluso asociados a medicación antiparkinsoniana puede prevenir este síndrome. Se espera a futuro estudios bien diseñados que establezcan un mejor tratamiento para esta patología.

### REFERENCIAS

1. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry* 1989;50:18.
2. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry* 1985;142:1137.
3. Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:914.
4. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *Canadian Medical Association Journal* 2003;169:439.
5. Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treat-

- ment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature. *Psychosomatics* 2009;50:8.
6. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America* 1993;77:185.
  7. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome—a case review. *Human Psychopharmacology* 2003;18:301.
  8. García P, Perales S, Ruiz-Cabello M. Síndrome neuroléptico maligno, síndromes hipertérmicos. En: *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidado Crítico*. <http://tratado.uninet.edu/c090306.html>. Capítulo 9.3. Tema 6.
  9. Velamoor VR, et al. Management of suspected neuroleptic malignant syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry* 1995;40(9):545-550.
  10. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31Suppl 5:S157.
  11. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology* 1981;31:132.
  12. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85:129.
  13. Heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Research* 1996;743:263.
  14. Spivak B, Maline DI, Vered Y, et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;102:226.
  15. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clinical Neuropharmacology* 2002;25:183.
  16. Waldorf S. AANA journal course. Update for nurse anesthetists. Neuroleptic malignant syndrome. *AANA Journal* 2003;71:389.
  17. Faúndez L, Fadic R. Síndrome Neuroléptico Maligno. En: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2004/Neuroleptico.html>
  18. Benzer T. Neuroleptic Malignant Syndrome. En: <http://emedicine.medscape.com/article/816018-overview>. 2010.
  19. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2000;18:317.
  20. Lejoyeux M, Fineyre F, Ades J. The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry* 1992;149:1410.
  21. Lappa A, Podesta M, Capelli O, et al. Successful treatment of a complicated case of neuroleptic malignant syndrome. *Intensive Care Medicine* 2002;28:976.
  22. Gregorakos L, Thomaidis T, Stratouli S, Sakayanni E. The use of clonidine in the management of autonomic overactivity in neuroleptic malignant syndrome. *Clinical Autonomic Research* 2000;10:193.
  23. Blue MG, Schneider SM, Noro S, Fraley DS. Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. *Annals of Internal Medicine* 1986;104:56.
  24. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biological Psychiatry* 1998;44:378.
  25. Bond WS. Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clinical Pharmacology* 1984;3:302.
  26. Prevention and Treatment of Heat Injury. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics Journal* 2003;45:58.

## REPORTE DE CASO

*Luis Fernando Durán\*, Nataly Bedoya Trujillo\*\**

# PACIENTE CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SECUNDARIO A ENFERMEDAD CORONARIA POR ECTASIA Y FLUJOS LENTOS

*Patient with acute myocardial infarction secondary to coronary disease by ectasy and slow flows*

*Fecha de recibido: 20 de marzo de 2010 • Fecha de aprobación: 30 de mayo de 2010*

**Resumen.** El flujo coronario lento fue inicialmente descrito en 1972; consiste en un desorden microvascular coronario caracterizado por el paso retardado de contraste en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva epicárdica<sup>(1)</sup>. A continuación se presenta el caso clínico de un paciente de 49 años al que se le realiza un diagnóstico de infarto agudo de miocardio, quien posteriormente en el cateterismo cardiaco evidenció ectasia coronaria y enfermedad coronaria por flujos lentos, recibiendo anticoagulación oral en rango terapéutico; nueve días después del alta reingresa con cuadro clínico de síncope cardiogénico con dolor torácico típico, se confirma por criterio electrocardiográfico, además de aumento de troponina, un nuevo infarto agudo de miocardio.

**Palabras clave:** flujo coronario lento, enfermedad arteria coronaria, circulación arteria coronaria.

**Abstract.** Slow coronary flow phenomenon was initially reported in 1972. It is a coronary microvascular disorder characterized by a delayed opacification in absence of coronary obstructive epicardial disease<sup>(1)</sup>; now it is featured a case report of a 49-year-old patient with an acute myocardial infarct, who, after a coronary angiography, showed coronary ectasy by slow flow

phenomenon; anticoagulation and antiplatelet drugs were administered orally in therapeutic range; 9 days after discharge, the patient is readmitted showing cardiogenic syncope with typical chest pain. An EKG and cardiac enzymes were performed with a positive report for a new acute myocardial infarct.

**Key words:** slow coronary flow, coronary artery disease, coronary arterial circulation.

---

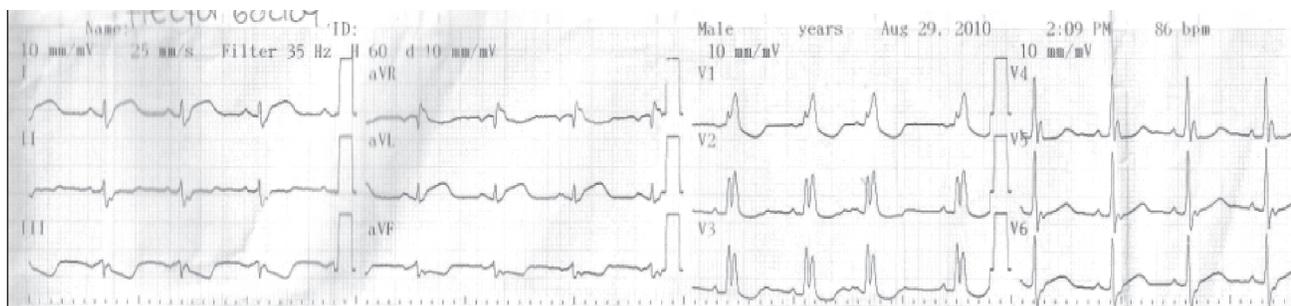
## REPORTE DE CASO

Paciente que ingresa a urgencias del Hospital Hernando Moncaleano con cuadro clínico de seis horas de evolución, consistente en dolor torácico localizado en región precordial, tipo opresivo, de intensidad moderada que lo despierta, irradiado a cuello y a hemitórax derecho, además de diaforesis profusa, debilidad, náuseas, sin emesis; la sintomatología cedió parcialmente a la administración de analgésicos. Refiere que 30 minutos antes del ingreso presenta pérdida del tono postural asociado a pérdida de la conciencia, diaforesis, con reversión total de los síntomas antes

---

\* Internista Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

\*\* Residente Medicina Interna Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Correo electrónico: nata0916@hotmail.com



**Figura 1.** Electrocardiograma en ritmo sinusal FC. 86 por min se evidencia bloqueo completo de rama derecha ischemia subendocárdica cara inferior.

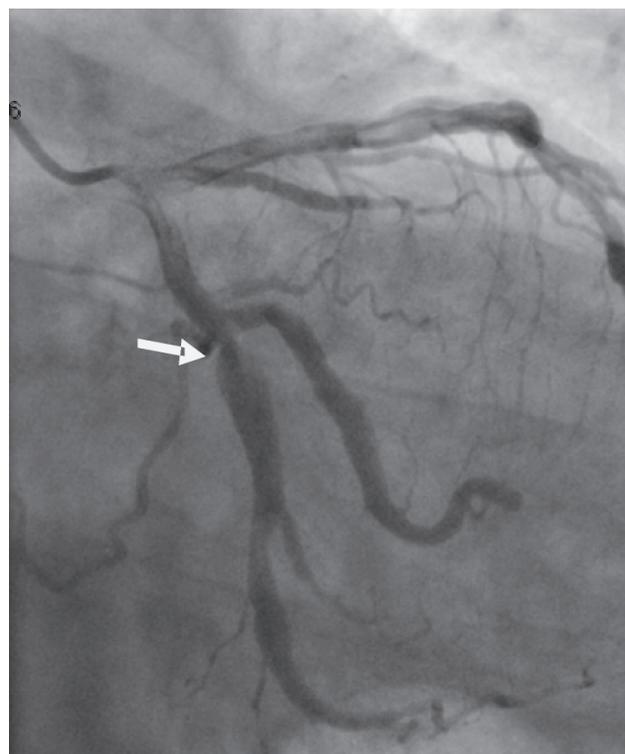
de su ingreso. El paciente no presenta antecedentes para enfermedad cardiovascular.

Al examen físico presenta FC 70 \* min TA 120/80 FR 18\* min; examen cardiovascular normal y negativo para enfermedad cardiaca extravascular; electrocardiograma con bloqueo completo de rama derecha (Figura 1); se toman laboratorios, encontrándose troponina positiva 0,23 (Tabla 1); se diagnostica infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, se envía para monitoreo y seguimiento en unidad de cuidados intensivos donde se realiza ecocardiograma, el cual es reportado como normal; se realiza ventriculografía y cateterismo cardiaco, reportando ventriculograma con hipoquinesia severa lateral, y arteriografía con ectasia moderada a nivel de la descendente anterior en el tercio medio y distal, con flujos lentos moderados y la presencia de aneurisma en el tercio distal; la arteria primera marginal presenta oclusión total en su tercio distal sin visualización del vaso por circulación colateral; coronaria derecha con

enfermedad por ectasia moderada, la arteria descendente posterior con ectasia moderada (Figura 2), realizándose el diagnóstico de enfermedad coronaria por flujos lentos y ectasia coronaria; el paciente egresa de unidad de cuidados intensivos para anticoagulación, dándose de alta con INR en rangos terapéuticos. Nueve días después reingresa con cuadro clínico de tres horas de evolución, consistente en pérdida del conocimiento asociado a supraversión de la mirada que dura aproximadamente 30 segundos sin respuesta al llamado, niega movimientos tónico-clónicos y relajación de esfínteres; siete minutos después presenta episodio similar asociado

**Tabla 1.** Resultados de laboratorio clínico de ingreso a urgencias.

Laboratorio	9 AM	7 PM
Glicemia	114 mg/dl	
BUN	9,8 mg/dl	
Creatinina	0,94 mg/dl	
Blancos	15,700 x mm <sup>3</sup>	
Neutrófilos	86,4%	
Linfocitos	13,5%	
HGB	12,1 g/dl	
HCT	35,5%	
VCM	92,8 fl	
Plaquetas	470000 x mm <sup>3</sup>	
Troponina I	0,23 µg/L	5,07 µg/L
PT	15,1 seg	
PTT	33,2 seg	



**Figura 2.** Ectasia coronaria. Arteria descendente anterior (flecha blanca), con dilatación 1,5 veces mayor a lo normal.

a dolor precordial de intensidad 8/10 de características opresivas, sin irradiación; se toma electrocardiograma que evidencia isquemia subendocárdica en cara inferior; se toma tropoina, la cual se encuentra en ascenso (Tabla 2), confirmándose recurrencia de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; se decide la antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel además de anticoagulación oral con warfarina, y se programa control por consulta externa.

## DISCUSIÓN

El fenómeno coronario de flujos lentos es un desorden microvascular caracterizado por un retardo en el paso de medio de contraste a las arterias epicárdicas en ausencia de estenosis<sup>(1,2,4)</sup>. Se presenta en el 1-2% de los pacientes que son llevados a cateterismo.

Este fenómeno fue descrito inicialmente por Tambe en 1972 en una serie de seis pacientes con dolor torácico<sup>(4)</sup>; Mangieri *et al.* Reportaron una incidencia del 7%; los estudios histopatológicos han revelado disminución del diámetro de la luz capilar y lesión endotelial, la etiopatogenia permanece incierta<sup>(2)</sup>. Se ha implicado con mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino, por lo general jóvenes y fumadores<sup>(3)</sup>.

Por otra parte, la ectasia coronaria fue descrita por Morgagni en 1761; se define como un diámetro 1,5 veces mayor que el diámetro coronario de una arteria adyacente normal<sup>(4)</sup> con una prevalencia de 0,3 -12%. Markis *et al* la clasifican en tipo I: ectasia difusa de dos a tres vasos; tipo II: ectasia difusa en un vaso y localizada en otro vaso; tipo III: ectasia difusa de un solo vaso, y

tipo IV: ectasia localizada o segmental. Plehn *et al.* utiliza el término ectasia cuando el compromiso es difuso y el compromiso segmental lo clasifican dependiendo del tamaño del aneurisma en tres grupos: aneurismas pequeño (< 5 mm), medio (5-8 mm) o gigante (= 8 mm)<sup>(5)</sup>.

La fisiopatología exacta del fenómeno de flujo coronario lento permanece incierta. Se ha implicado en la patogénesis un fenómeno microvascular, además de trastornos plaquetarios y desequilibrio de las sustancias vasoconstrictoras (endotelina, angiotensina) y vasodilatadora, (óxido nítrico, tromboxano), al igual procesos inflamatorios y desarrollo de aterosclerosis temprana en estos pacientes<sup>(8)</sup>.

El examen histopatológico y biopsias endomiocárdicas del ventrículo izquierdo han mostrado engrosamiento de las paredes del vaso con reducción del tamaño luminal, fibrosis, anormalidades mitocondriales, y disminución de los niveles de glucógeno; además se observa alteraciones microvasculares consistentes en edema celular, picnosis nuclear, daño capilar y diámetro luminal reducido que pueden contribuir a aumentar la resistencia vascular<sup>(7,10)</sup>; Otros autores han involucrado alteraciones debido a la liberación intermitente vasoconstrictores y vasodilatadoras<sup>(10,11)</sup>.

Por otra parte, el fenómeno de ectasia coronaria pone en evidencia el compromiso de aterosclerosis coronaria como un fenómeno común de remodelación progresiva, llevando a ectasia, lesión de la lámina elástica así como a restructuración atípica de las células del músculo liso; además se ha evidenciado células espumosas, fibrosis y pérdida marcada de los componentes mioelásticos de la pared vascular. Se ha asocia-

**Tabla 2.** Resultados de laboratorio clínico de hospitalización-UCI.

Laboratorio	29/8/10	30/8/10	2/9/09	3/9/10
GB	10000 x mm <sup>3</sup>			
Neutrófilos	76,3%			
Linfocitos	21,3%			
Plaquetas	519,000 x mm <sup>3</sup>			
PT	31,3 seg		39 seg	38,8 seg
PTT	43,2 seg			
INR	2,42		2,98	2,89
BUN	9,4 mg/dl			
Creatinina	1,33 mg/dl			
Troponina I	0,55 µg/L	3,03 µg/L		

do además, la susceptibilidad genética con el hecho de que algunos individuos desarrollen estenosis y ectasia coronaria. En el 2007 Uribe et al. Publicó una serie de 140 pacientes con fenómeno de flujo coronario de flujos lentos encontrando las siguientes características, la edad promedio era 60 años, el 50,7% eran hipertensos, el 59% eran dislipidémicos, el 35% tenían historia de tabaquismo, el 9,3% tenían diabetes mellitus, el 75% hombres y el 25% mujeres; de estos la hospitalización más frecuente era dolor torácico 52%, seguida por infarto agudo de miocardio 21<sup>(10)</sup>. El estudio angiográfico presentó, flujo lento de 3 vasos en el 60%, ectasia en el 64% y trombos intracoronarios en el 19%.

El diagnóstico se realiza en un paciente con sintomatología recurrente de dolor torácico típico o infarto agudo de miocardio a quien se le realiza angiografía y se evidencia un CTFC 2 desviaciones estándar por encima de los valores normales, el CTFC se refiere al índice en la escala de TIMI corregida<sup>(1,4,6,9)</sup>.

Por otra parte, el diagnóstico de ectasia coronaria hace referencia a un diámetro 1,5 veces mayor al de una arteria coronaria adyacente normal<sup>(5)</sup>.

En cuanto al tratamiento para enfermedad coronaria por flujos lentos, la evidencia es pobre y actualmente las recomendaciones se realizan hacia el uso de la anticoagulación oral con warfarina, antiagregación plaquetaria; el uso de calcioantagonistas (verapamilo, diltiazem) se ha usado con pobres resultados debido a la ausencia de canales de calcio disparados por voltaje de tipo L en los microvasos; el mibefradil, un antagonista de los canales de calcio tipo T, a dosis de 100 mg día demostró mejoría angiográfica y disminución en la frecuencia de angina en 56% ( $p < 0,01$ ): es prometedor, pero se requieren más estudios para recomendar su uso en pacientes con diagnóstico de flujo coronario lento, debido a que este fue inicialmente aprobado en 1997 para el tratamiento de hipertensión arterial y angina estable y posteriormente discontinuado por la FDA por las interacciones con otros medicamentos<sup>(6,10)</sup>.

En la ectasia coronaria Sorrel *et al.* sugieren tratamiento de los pacientes con ectasia coronaria con anticoagulación oral tipo warfarina, buscando compensar el riesgo de la formación de trombos; manteniendo un INR alrededor de 2,0-2,5 y terapia antiplaquetaria, utilizando ácido acetil salicílico entre 80 y 360 mg/día y asociar tratamiento antiespasmódico con bloqueadores

de los canales de calcio; los nitratos podrían usarse teniendo en cuenta el concepto de pastilla bolsillo.

Debido a las serias complicaciones observadas con el uso crónico de warfarina; Tuncer et al. reportó la disolución del trombo después del uso continuo durante tres meses; posteriormente se suspendió la anticoagulación crónica y se continuó con clopidogrel; hace falta más estudios para estandarizar esta terapia. En aquellos pacientes refractarios al tratamiento médico y con lesiones obstructivas coronarias, la angioplastia percutánea se puede realizar. Entre las limitantes se encuentra la dificultad del despliegue del stent, debido a que la porción distal a la ectasia es mucho mayor que la arteria normal<sup>(5)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Jian-Jun Li, Yong-Jian Wu, Xue-Wen Qin. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? *Medical Hypotheses*. 2006;66:953-956.
2. Beltrame JF, Turner SP, Solomon P. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:57-62.
3. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries – a new angiographic finding. *American Heart Journal* 1972;84:66-71.
4. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202.
5. Chih-Ta Lin, Chih-Wei Chen, Tin-Kwang Lin. Coronary Artery Ectasia. *Tzu Chi Medical Journal* 2008;20(4):270-274.
6. Selina Muxel, Massimo Fineschi, Ernst-Richard Hauser, Tommaso Gori. Coronary slow flow or syndrome Y: Dysfunction at rest, preserved reactivity of the peripheral endothelium. *International Journal of Cardiology*. 2009;137:308-310.
7. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise

- normal epicardial coronary arteries. *Catheterization and Cardiovascular*.
8. Jian-Jun Lia, Bo Xua, Zi-Cheng Lib, *et al.* Is slow coronary flow associated with inflammation? *Medical Hypotheses*. 2006;66: 504-508 *Diagnosis* 1996;37:375-381.
  9. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis* 2007; 191:168-174.
  10. Uribe C, Solano E, Estrada G, *et al.* Fenómeno de flujo coronario lento Registro de 140 pacientes en la Clínica Abood Shaio. Sociedad Colombiana de Cardiología 2007.
  11. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *American Heart Journal* 2003; 146:84-90.
  12. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, *et al.* Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coronary Artery Disease* 2003; 14:155-161.