

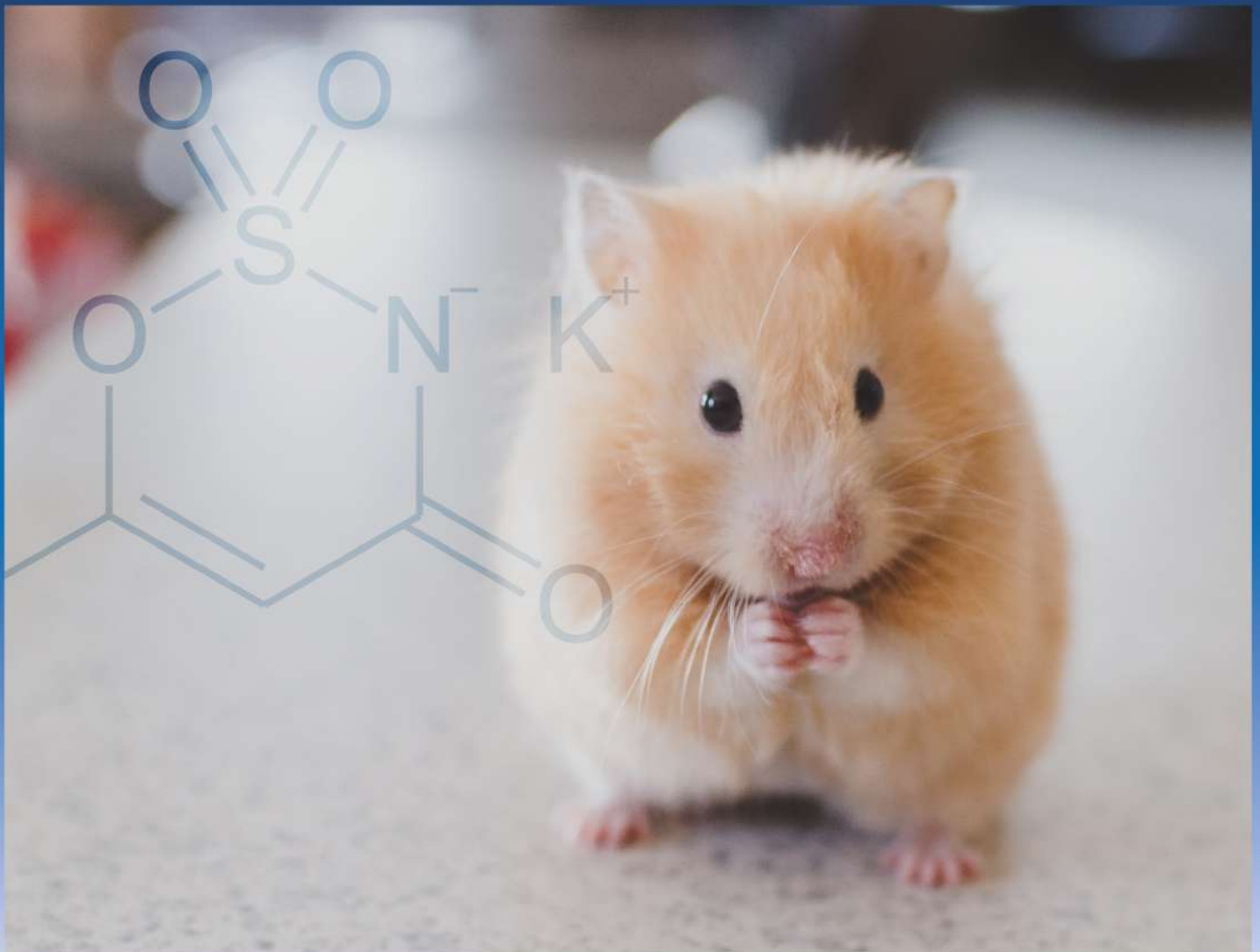


# REVISTA *Med*

ISSN 0121 - 5256  
ISSN electrónico 1909 - 7700

## REVISTA FACULTAD DE MEDICINA

Vol - 26 N. 1  
Enero - Junio 2018





UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA



ISSN 0121 - 5256

ISSN electrónico 1909 - 7700

# REVISTA FACULTAD DE MEDICINA

Aprobación Decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

**PROGRAMA DE MEDICINA** Registro SNIES 91437

Res. 03330 del 27 de febrero de 2018 por medio de la cual se adiciona la Res. 29742 del 28 de dic de 2017 por 7 años.  
Acreditación en alta calidad, Res. 21086 del 24 de diciembre de 2015 por 6 años. 12 semestres

## ESPECIALIDADES MÉDICAS

ÿ Anestesiología	4 años	ÿ Medicina Crítica y Cuidado Intensivo	2 años
ÿ Cardiología	2 años	ÿ Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos	2 años
ÿ Cirugía Cardiovascular	3 años	ÿ Medicina Física y Rehabilitación	3 años
ÿ Cirugía de la Mano y Miembro Superior	1 año	ÿ Medicina Interna	3 años
ÿ Cirugía de Pie y Tobillo	1 año	ÿ Nefrología	2 años
ÿ Cirugía de Columna	2 años	ÿ Neonatología	2 años
ÿ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva	2 años	ÿ Neumología	2 años
ÿ Cirugía General	4 años	ÿ Neurocirugía	5 años
ÿ Cirugía Oncológica	2 años	ÿ Neurología	4 años
ÿ Cirugía Oral y Maxilofacial	4 años	ÿ Neurología Pediátrica	4 años
ÿ Cirugía Pediátrica	5 años	ÿ Neurología Pediátrica para Especialistas en Pediatría	2 años
ÿ Cirugía Plástica Oncológica	1 año	ÿ Cirugía Plástica Ocular	1 año
ÿ Cirugía Plástica, Reconstructiva y Estética	4 años	ÿ Oftalmología	3 años
ÿ Cirugía Reconstructiva de Reemplazo Articular de Cadera y Rodilla	1 año	ÿ Oncología Radioterápica	4 años
ÿ Cirugía Vasculuar y Angiología	2 años	ÿ Ortopedia Oncológica	1 año
ÿ Coloproctología	2 años	ÿ Ortopedia y Traumatología	4 años
ÿ Dermatología	3 años	ÿ Otorrinología	2 años
ÿ Dermatología Oncológica	2 años	ÿ Otorrinolaringología	4 años
ÿ Endocrinología	2 años	ÿ Patología	3 años
ÿ Gastoenterología	2 años	ÿ Pediatría	3 años
ÿ Ginecología Oncológica	2 años	ÿ Psiquiatría	3 años
ÿ Ginecología Obstetricia	4 años	ÿ Radiología	4 años
ÿ Glaucoma	1 año	ÿ Rehabilitación Oncológica	1 año
ÿ Hematología y Oncología Clínica	3 años	ÿ Reumatología	2 años
ÿ Hemato-Oncología Pediátrica	3 años	ÿ Urología	4 años
ÿ Laringología y Via Superior	1 año	ÿ Urología Oncológica	2 años

## CURSO PREMÉDICO

Transversal 3 No. 49 - 00 Teléfono 6500000 Ext. 2028  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

E-mail: revista.med@unimilitar.edu.co



# Med

Revista de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Militar Nueva Granada

Vol 26 – NUMERO 1. Enero - Junio 2018

## DIRECTOR

**CO. (RA) MD.**

**Jorge Enrique Luque Suárez**  
Decano Facultad de Medicina  
Universidad Militar Nueva Granada

## EDITOR

**Wilson Bautista Molano, MD. PhD.**

Docente Facultad  
de Medicina UMNG

## COEDITOR

**Jesús Alfredo Uribe Ardila, PhD.**

Docente Facultad  
de Medicina UMNG

## COORDINADORA DE EDICIÓN

**Beatriz Pescador Vargas, MSc.**

Docente Facultad  
de Medicina UMNG

## DIRECTORA CENTRO DE INVESTIGACIONES

**Sandra Liliana Rodríguez Martín, PhD.**

Facultad de Medicina UMNG

## COMITÉ EDITORIAL

**Diana Calderón Noreña, PhD.**

Departamento Administrativo  
Ciencia Tecnología Innovación  
Colciencias, Bogotá, Colombia

**María Consuelo Romero, PhD.**

Universidad El Bosque,  
Bogotá, Colombia

**Juan Carlos Celedón, MD, PhD.**

Universidad de Pittsburgh,  
Estados Unidos

**Gustavo Niño Barrera, MD, PhD.**

Universidad de Washington,  
Estados Unidos

**Iván Darío Flórez, MD, PhD.**

Universidad Mc Master,  
Hamilton, Canadá

## COMITÉ CIENTÍFICO

**Heidi Mateus, MD, MSc.**

Universidad El Rosario,  
Bogotá D.C. (Colombia)

**Viviana Sánchez Encinales, PhD.**

Instituto de Biomedicina de  
Sevilla, Sevilla (España)

**Henry Oliveros, MD, MSc.**

Universidad de la Sabana,  
Bogotá D.C. (Colombia)

**Carlos Rodríguez Martínez, MD, MSc.**

Universidad Nacional de Colombia,  
Bogotá D.C. (Colombia)

**Diego Roselli Cook, MD, MSc.**

Pontificia Universidad Javeriana,  
Bogotá D.C. (Colombia)

**Paula Pavía, PhD**

Instituto Nacional de Salud,  
Hospital Militar Central (Colombia)  
Bogotá D.C. (Colombia)

## DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD

**BG. (RA) Hugo Rodríguez Durán**

Rector

**MG. (RA) Jairo Alfonso**

**Aponte Prieto**  
Vicerrector General

**CN. (RA) Rafael Antonio**

**Tovar Mondragón**  
Vicerrector Administrativo

**Ing. Yanneth Méndez Martín**

Vicerrectora Académica

**Ing. Hilda Marcela**

**Iregui Guerrero, PhD.**  
Vicerrectora de Investigaciones

**Co. MD. (RA) Jorge**

**Enrique Luque Suárez**  
Decano Facultad de Medicina

## EDITORIAL

**Proceditor**

PUBLICADA EN LILACs, Latindex, ScIELO,  
Redalyc, Inbiomed, Dialnet y Periódica

**Dirección de Correspondencia:** Facultad de Medicina.  
Universidad Militar Nueva Granada

Transversal 3 N° 49-00 Bogotá, D.C. Colombia

Teléfono: 640 9420 Ext.: 2028

e-mail: revista.med@unimilitar.edu.co www.umng.edu.co

## CONTENIDO

### EDITORIAL

#### PERFIL DEL MÉDICO NEOGRANADINO

Graciela del Pilar Guerrero ..... 5

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### EN RATAS, EL CONSUMO DE BEBIDAS NEGRAS, NORMALES O *LIGHT*, INCREMENTA EL PESO CORPORAL Y LA ANSIEDAD

Marisol Escaño, Laura Lucía Eslava-González, Zulma Dueñas, Mabel Henao-Pacheco, ..... 7

#### COMPLEJIDAD DE LA EXPRESIÓN DE GENES ASOCIADOS A OBESIDAD EN EL TEJIDO ADIPOSOS HUMANO

Carlos Echandía, Felipe García Vallejo, Julio Montoya, Alejandra Rodríguez, Adalberto Sánchez, José María Satizábal ..... 14

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE LEIGH EN CINCO PACIENTES COLOMBIANOS

Milton David Herrera, Eugenia Espinosa García, Johana María Guevara Morales, Olga Yaneth Echeverri Peña ..... 26

#### TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES DE DOS CENTROS DE REFERENCIA EN BOGOTÁ, COLOMBIA

Eugenia Espinosa, Paola Mera, Daniel Toledo ..... 34

#### ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PREESCOLARES CON ANTECEDENTE DE PREMATUREZ: UN ESTUDIO DE CORTE

Roberto Chaskel, Eugenia Espinosa, Clara Galvis, Heidy Gómez, Lina María Ruiz, Daniel Toledo, Germán Vélez ..... 45

#### DIAGNÓSTICO DE VÉRTIGO PERIFÉRICO PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

Shirley A. Ramírez, Germán P. Sandoval, Mariana A. Torres ..... 55

#### LIPOHIPERTROFIA: CONOCIMIENTO Y EDUCACIÓN AL TRATAMIENTO CON INSULINA EN LA DIABETES MELLITUS

Sandra Milena Cano Ibarra, Gloria Lastre Amell, María Alejandra Oróstegui Santander ..... 64

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO. PERCEPCIÓN DE PACIENTES. REVISIÓN DOCUMENTAL 1995-2013

María Teresa Escobar López ..... 72

#### ABSCESO RENAL EN PEDIATRÍA: REPORTE DE 2 CASOS

Karen Cañas, Gloria Galán Gutiérrez, Diocel Orlando Lancheros, Juan José López Pérez ..... 84

#### NEUROPATÍA VASCULÍTICA NO SISTÉMICA: REVISIÓN DE CASO

Oscar Castro Angulo, Hernán Castro Vargas, Luisa Fernanda Guzmán Molano ..... 91





## EDITORIAL

### PERFIL DEL MÉDICO NEOGRANADINO

GRACIELA DEL PILAR GUERRERO

Neuróloga infantil

Profesora asociada de la Universidad Militar Nueva Granada

Desde que inicié estudios y me gradué como médica de la Universidad Nacional de Colombia, ha sido de mi interés reconocer las cualidades del médico que nuestro país necesita. Por eso, quisiera compartir las experiencias y observaciones que he recogido tanto durante mi postgrado en Neurología Infantil como durante los años de docencia en la Universidad Militar Nueva Granada, en lo referente al perfil del médico neogranadino, especialmente ahora, cuando se cumplen cuarenta años de la creación por decreto de la Escuela Militar de Medicina y Ciencias de la Salud que, luego de la reforma de la Educación Superior de 1980, empezó a formar parte de la Universidad Militar Nueva Granada.

Desde su inicio, se fijaron valores éticos, de liderazgo, responsabilidad, honestidad, equidad, justicia, sentido de pertenencia y compromiso institucional, con la intención de que se reflejaran en el perfil del egresado que se desea obtener: “Un profesional con sentido ético, social, humanístico, autocrítico y crítico, y de formación científico-tecnológica e investigativa, dispuesto a trabajar para mantener y promocionar la salud”.

Generación tras generación, decanos, vicedecanos, directores de pregrado y postgrado, directores del consultorio de atención primaria y del Centro de Investigaciones y, desde luego, cada uno de los docentes aceptamos el gran reto de entregar a la sociedad profesionales coherentes con este perfil, lo que se consigue con un riguroso proceso de selección, que implica que, de cerca de 700 aspirantes, un selecto grupo de 60 estudiantes en promedio sea admitido cada semestre.

Muchos nos preguntamos si el esfuerzo está permitiéndonos lograr el objetivo de moldear a un futuro médico de acuerdo con la realidad del país, coherente con la política de salud de la nación y con la política sanitaria de las fuerzas militares. Una primera respuesta, sin duda, es que sí, que el esfuerzo cada vez mayor que dedicamos a la facultad nos está permitiendo lograr el objetivo para el cual la facultad fue creada.

La respuesta se hace evidente cuando conoces a muchos estudiantes que, desde los años de básicas, tienen en sus ojos la chispa de la ciencia y la búsqueda del conocimiento, lo que les permitirá avanzar en su formación profesional y humana. Luego, los vemos graduarse y, muchas veces, comenzar un postgrado, con el mismo ímpetu con que iniciaron la carrera, conservando siempre un gran entusiasmo y sabiendo que se convertirán en los que continuarán nuestro legado. También, cuando vemos los frutos de aquellos universitarios luchadores, como los que crearon la Revista-MED o los semilleros de estudiantes, de quienes nos sentimos tan orgullosos, así como de los muchos alumnos que hoy llevan, por cada rincón del país y en el exterior, en alto el nombre de la Universidad. Por ello, el médico de la Universidad Militar es reconocido fácilmente por su responsabilidad, respeto, disciplina, dedicación, solidaridad y desarrollo intelectual, lo cual se comprueba en distintas indagaciones interinstitucionales.

Sin embargo, como en todo proceso que tiende a la excelencia, reconocemos que hay tareas pendientes, asuntos importantes por mejorar, que requieren el compromiso conjunto de estudiantes, docentes y directores y toda la comunidad universitaria.

Nuestra sociedad está ávida de médicos que sean respetuosos, humanos y con el conocimiento suficiente y adecuado para enfrentar y sortear con seguridad y acierto las diferentes situaciones que se presentan en cada momento de su ejercicio profesional. Necesitamos reconocer la importancia de nuestro papel como médicos, no solo curando o intentando curar pacientes, sino educando para hacer una sociedad más sana física y mentalmente; también que

recuperemos nuestro papel como modelos a seguir, porque el papel del médico actual está en crisis, pues muchas veces es percibido por la población solamente como un remitido con escasa capacidad de resolución de problemas o con conocimientos insuficientes, incluso con bajo nivel de responsabilidad ética con sus pacientes. Por esto, se hace necesario reconocer que tenemos una responsabilidad y compromiso individual y colectivo, con nosotros mismos, con la institución y con la profesión.

Quiero también llamar la atención sobre la importancia de valorar nuestra alma máter, pues a veces damos por sentado muchas cosas y no las apreciamos hasta cuando no contamos con ellas. Quienes hemos perdido nuestra alma máter conocemos que tenerla es una fortuna, pues es el espacio que nos ayuda a estructurarnos, formar el carácter profesional y nos prepara para el futuro. No debemos olvidar que nuestra alma máter es el lugar que nos permite proyectarnos hacia un país que vive una realidad reflejada claramente en nuestro hospital: una realidad con dificultades que exigen de los profesionales tener capacidad para afrontar los retos y encontrar soluciones que, al final, nos permitirán fortalecernos y madurar.

Finalmente, agradezco sinceramente esta oportunidad y el honor de invitarme a escribir este editorial. También aprovecho para invitar a estudiantes y docentes a que no perdamos el horizonte, a que lo tengamos siempre presente y, especialmente, a que no olvidemos la misión que cumplimos desde nuestro lugar en la sociedad ni la responsabilidad que hemos adquirido para hacer de esta la mejor facultad posible, con lo que, en definitiva, contribuiremos a construir un mejor país para heredar a nuestros hijos, familiares y a cada uno de los colombianos.



# EN RATAS, EL CONSUMO DE BEBIDAS NEGRAS, NORMALES O LIGHT, INCREMENTA EL PESO CORPORAL Y LA ANSIEDAD

LAURA LUCÍA ESLAVA-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, MABEL HENAO-PACHECO<sup>2</sup>, MARISOL ESCAÑO<sup>1</sup>, ZULMA DUEÑAS<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Gimnasio Iragua.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Grupo de Neurobiología y Comportamiento, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Correspondencia: Zulma Dueñas, Carrera 30 # 45-03, Edificio 471. Oficina 430  
Tel: (571) 3165466, Bogotá, Colombia. zjduenasg@unal.edu.co

Recibido: 25 de agosto de 2017      Aceptado: 24 de octubre de 2017

## Resumen

El consumo de bebidas negras carbonatadas se asocia con obesidad debido a su alta concentración de azúcar. En efecto, la prevalencia de obesidad, sobre todo en niños, va en aumento, por lo que son pertinentes los estudios de factores de riesgo y los programas de prevención. En este sentido, el objetivo de este estudio piloto fue identificar, en un modelo animal, si el consumo de bebidas negras carbonatadas, normales y de dieta o light, afecta el peso y el comportamiento ansioso. Se seleccionaron 15 ratas Wistar macho, divididas en 3 grupos: un primer grupo de control, que bebía agua exclusivamente; un segundo grupo con suministro de agua y bebida negra carbonatada normal; un tercero con agua y bebida negra carbonatada light. Cada dos días se midió el consumo de bebida y alimento y cada semana se pesaron todos los sujetos. Pasadas cuatro semanas, se evaluaron comportamientos relacionados con ansiedad, utilizando el Laberinto en Cruz Elevado. Se encontraron diferencias significativas estadísticamente en el incremento del peso corporal de las ratas que consumieron bebidas negras normales y light, comparadas con el grupo que solo consumió agua. También se observó mayor consumo de las bebidas carbonatadas, si bien el consumo de alimento se mantuvo en proporciones muy similares para todos los grupos. Con respecto al tiempo de permanencia en los brazos cerrados, fue mayor en las ratas que consumieron bebida light comparadas con el grupo de control y, finalmente, ese mismo grupo mostró menor número de inmersiones de la cabeza en el laberinto. En conclusión, este estudio preliminar permite sugerir que el consumo de bebidas negras carbonatadas, normales y light, se asocia con un incremento del peso corporal de los animales y con mayor ansiedad.

**Palabras clave:** ansiedad; aspartame; peso corporal; ratas.

## IN RATS, CONSUMPTION OF BLACK DRINKS, NORMAL OR LIGHT, INCREASES CORPORAL WEIGHT AND ANXIETY

### Summary

The consumption of carbonated black beverages is associated with obesity due to their high concentration of sugar. In effect, the prevalence of obesity, especially in children, is increasing; therefore, studies of risk factors and prevention programs are relevant. In this sense, the objective of this pilot study was to identify, in an animal model, whether the consumption of normal and diet or *light* black carbonated beverages affects weight and anxious behaviors. Fifteen male Wistar rats were selected and divided into 3 groups: a first control group, which drank water exclusively;

a second group which drank both water and a normal black carbonated beverage; a third group which drank both water and a *light* black carbonated beverage. Every two days their food and beverage consumption was measured, and every week all the subjects were weighed. After four weeks, behaviors related to anxiety were evaluated using the Elevated Plus Maze. Statistically significant differences were found, including the increase in body weight of the rats that consumed normal and light black beverages compared with the group that only consumed water. There was also a higher consumption of carbonated beverages, although the consumption of food remained very similar for all groups. Regarding the time spent in the closed arms, it was greater for the rats that consumed *light* drinks compared with the control group; and finally, that same group showed a lower number of head dips (dipping) in the maze. In conclusion, this preliminary study suggests that the consumption of normal and light black carbonated beverages is associated with an increase in the body weight of animals and an increase in anxiety.

**Keywords:** anxiety; aspartame; corporal weight; rats.

## EM RATOS, O CONSUMO DE BEBIDAS NEGRAS, NORMAIS OU LIGHT, INCREMENTA O PESO CORPORAL E A ANSIEDADE

### Resumo

O consumo de bebidas negras gaseificadas se associa com obesidade devido a sua alta concentração de açúcar. Em efeito, a prevalência de obesidade, sobre tudo em crianças, vai em aumento, o que torna pertinentes os estudos de fatores de risco e os programas de prevenção. Neste sentido, o objetivo deste estudo piloto foi identificar, em um modelo animal, se o consumo de bebidas negras gaseificadas, normais e de dieta ou light, afeta o peso e o comportamento ansioso. Se selecionaram 15 ratos Wistar macho, divididos em 3 grupos: um primeiro grupo de controle, que bebia água exclusivamente; um segundo grupo com fornecimento de água e bebida negra gaseificada normal; um terceiro com água e bebida negra gaseificada light. A cada dois dias mediu-se o consumo de bebida e alimento e a cada semana se pesaram todos os sujeitos. Após quatro semanas, foram avaliados os comportamentos relacionados com ansiedade, utilizando o Labirinto em Cruz Elevado. Encontraram-se diferenças significativas estatisticamente no aumento do peso corporal dos ratos que consumiram bebidas negras normais e light, comparadas com o grupo que consumiu somente água. Também se observou um maior consumo das bebidas gaseificadas, embora o consumo de alimento tenha se mantido em proporções muito similares para todos os grupos. Com respeito ao tempo de permanência nos braços cerrados, foi superior nos ratos que consumiram bebida light comparadas com o grupo de controle e, finalmente, esse mesmo grupo mostrou um número inferior de imersões da cabeça não labirinto. Em conclusão, este estudo preliminar permite sugerir que o consumo de bebidas negras gaseificadas, normais e light, está associado com um aumento do peso corporal dos animais e com um maior nível de ansiedade.

**Palavras-chave:** ansiedade; aspartame; peso corporal; ratos.

### Introducción

La bebida negra carbonatada fue inventada por el farmacéutico Jhon Pemberton en mayo de 1886 (1). Su composición incluye agua, azúcar, dióxido de carbono, color caramelo, acidulantes, saborizantes y cafeína (2) y vale mencionar que actualmente es la gaseosa más vendida en todo el mundo (3,4). Además, en los últimos 30 años, el consumo de esta bebida se ha triplicado en población infantil y adolescente, lo que hace que esta bebida repre-

sente cerca del 56% del total de la ingesta de líquidos consumidos por los infantes, seguida por la leche con 18% y el agua con un 9% (3). Diversos estudios han demostrado que la obesidad y el consumo de la bebida negra carbonatada están íntimamente ligados (5-8). Además, se ha evidenciado la relación entre el consumo de esta bebida con enfermedades como la osteoporosis (9) y la degradación de la salud dental (10).

Una lata normal de 330 ml contiene aproximadamente 32 mg de cafeína, mientras que una lata de bebida negra carbonatada light tiene 42 mg (4). Se sabe que la cafeína es antagonista de los receptores de adenosina en el Sistema Nervioso Central (11). La adenosina es un neuromodulador que tiene efectos sedantes, hipnóticos y ansiolíticos (tranquilizantes), entre otros (12,13). Como antagonista de estos receptores, la cafeína bloquea su acción y, por tanto, inhibe sus efectos sedativos e inductores de sueño. Tales efectos ansiogénicos, a dosis moderadas y altas, de la cafeína han sido comprobados en la mayoría de los estudios farmacológicos (12,13).

Ahora bien, debido al rápido ingreso del azúcar al torrente sanguíneo, se inducen fluctuaciones rápidas en los niveles de glucemia y, por lo tanto, el individuo incrementa sus niveles energéticos. Este hecho está demostrado por una cantidad significativamente alta de estudios, en los cuales queda clara la relación entre el azúcar y la hiperactividad (14,15).

En el caso de las bebidas etiquetadas como light, el azúcar ha sido reemplazado por endulzantes no calóricos como el aspartame y el acetosulfame k. A las personas obesas se les sugiere reducir al mínimo el consumo de gaseosa y que cuando de todas formas lo hagan, consuman de preferencia bebidas con esta etiqueta. Sin embargo, no se ha determinado si la sustitución de la bebida negra carbonatada normal por la bebida de dieta o light contribuye a disminuir el peso corporal y la ansiedad.

Por lo anterior, se planteó la posibilidad de responder si tal recomendación tiene un sustento demostrable. Para ello, se planteó un estudio con un modelo animal. Se trata de un estudio piloto llevado a cabo con ratas de laboratorio de la cepa Wistar a las que se dio la posibilidad de consumir bebida carbonatada normal, light y agua. Los sujetos del experimento se compararon con un grupo de control que solo consumía agua. Se midió el consumo de agua y comida cada dos días y el peso fue calculado semanalmente. Las mediciones de ansiedad se hicieron según el método del laberinto en cruz elevado (LCE), instrumento ampliamente validado y utilizado para evaluar este propósito (16).

## **Objetivo**

El objetivo de este estudio piloto fue identificar, en un modelo animal con ratas, si el consumo de bebida negra carbonatada, light o normal, afecta el peso y el comportamiento ansioso en los sujetos del experimento.

## **Materiales y métodos**

### *Animales*

Se utilizaron 15 ratas macho de la cepa Wistar, de 35 días de nacidas, provenientes del Bioterio de la facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional. Las ratas se mantuvieron bajo condiciones de temperatura y humedad controladas.

### **Ingesta de bebidas**

Al inicio, las ratas se pesaron y dividieron en 3 grupos de 5 ratas cada uno. A todos los grupos se les proporcionaba 250 g de alimento cada dos días. El grupo 1, de control, tenía de bebida solo agua (500 ml). El grupo 2 tenía 500 ml de agua y una botella con 500 ml de bebida carbonatada normal. El grupo 3 tenía 500 ml de agua y 500 ml de bebida negra carbonatada light. Cada dos días se ajustaban las dosis de comida y bebidas.

El cambio de camas se hizo cada vez que se consideró necesario, por aspecto y olor. Todos los procedimientos llevados a cabo fueron realizados de conformidad con las normas éticas y legales exigidas para la investigación con animales de laboratorio en Colombia (17).

El experimento duró 4 semanas, durante las cuales se midió el consumo de líquidos cada dos días y se llenaron nuevamente las botellas. Se procedió de igual manera con el alimento sólido.

Se hicieron evaluaciones de peso semanalmente. Al día siguiente de terminado el protocolo de consumo de bebidas negras, se hicieron las pruebas en el LCE.

### **Prueba Comportamental**

El LEC es una prueba comportamental ampliamente utilizada que se fundamenta en la aversión natural de roedores por la altura y los espacios abiertos (16). Consiste en una plataforma acrílica de color negro en forma de cruz que tiene dos brazos abiertos (sin paredes laterales) de 50 x 10 cm y dos cerrados de 50 x 10 con paredes de 40 cm de altura. El instrumento está elevado a una altura de 50 cm del suelo y es descubierto en la parte superior (16) (figura 1).

En cada sesión se puso al animal en el centro frente a uno de los brazos abiertos y se permitió que explorara durante cinco minutos. Los comportamientos fueron grabados por medio de una cámara de video, ubicada en



Figura 1. Imagen de una rata en el laberinto en cruz elevado.

el techo de la habitación. La codificación de los comportamientos se realizó por medio del programa X-ploRat 2005. Se registraron los patrones comportamentales de interés que para el caso correspondieron al tiempo de permanencia en los brazos cerrados y el número de inmersiones o hundimientos de la cabeza (head dipping). Se

consideró que un animal había entrado a un brazo cuando pisó con las cuatro patas dicho brazo y se consideró inmersión de la cabeza, cada vez que la rata exploró por fuera del laberinto sumergiendo su cabeza en el vacío. El análisis estadístico se hizo utilizando la prueba de Análisis de varianza de un factor ANOVA y se estableció como diferencia significativa cuando el valor  $p$  fue menor de 0,05.

### Resultados

Los resultados que aquí se presentan son una primera aproximación al efecto que tiene el consumo de bebida negra carbonatada normal y light sobre el incremento del peso corporal y la ansiedad. En primer lugar, se destaca que los dos grupos experimentales, es decir los que tenían la opción de consumir bebida negra, tuvieron preferencia por esta bebida y no por el agua normal. En la figura 2 se puede observar el volumen medido en las botellas correspondientes a agua o bebida negra, en los dos grupos experimentales y solo agua en el grupo de control (a). Efectivamente, se identifica que los grupos que, teniendo la opción de tomar agua o bebida negra, con el tiempo incrementaban la ingesta de la bebida negra. Sin embargo, el consumo de alimento sólido se mantuvo igual para todos los grupos.

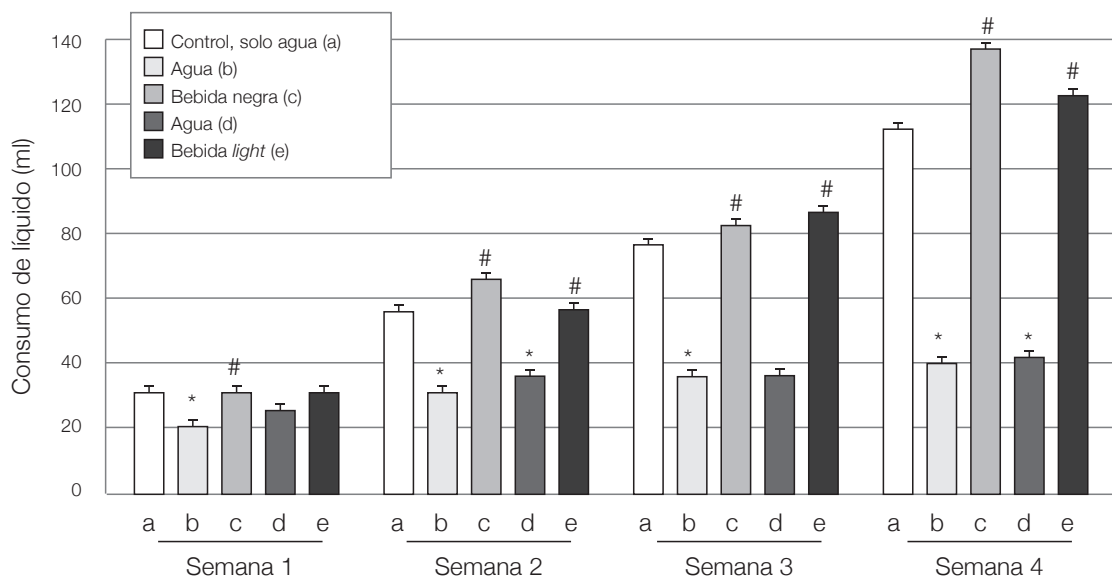
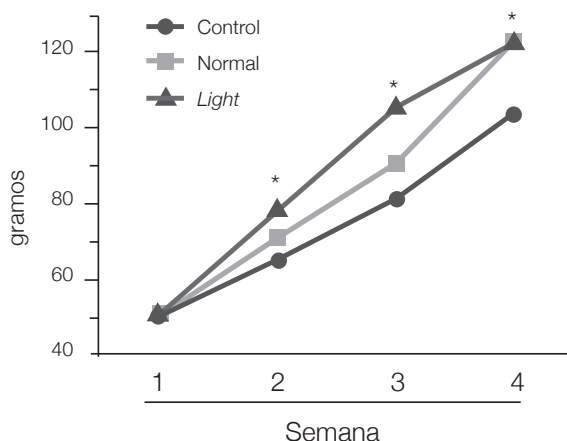


Figura 2. Consumo de líquido. Consumo de líquidos diario, promediado por semana en cada grupo experimental. Los grupos se identifican como a) Control solo con agua, b) y c) experimental agua y bebida negra normal, d) y e) agua y bebida negra light. ANOVA de un factor,  $n=5$ ,  $*p<0,05$  comparado con el grupo control que solo bebe agua;  $\#p<0,05$  comparado con la cantidad de agua bebida frente a la ingesta de bebida negra.

Con respecto al peso corporal, es importante anotar que, como era de esperarse por condiciones de crecimiento, todos los grupos incrementaron paulatinamente su peso (figura 3). Sin embargo, los grupos que consumieron bebidas negras tuvieron mayor aumento de peso, comparado con el grupo que solo tenía agua y comida. En la figura 3 se puede observar que la diferencia es aún mayor en el grupo que consumió bebida *light*, si bien los dos grupos que ingerían bebida carbonatada obtuvieron el mismo peso al final del experimento.

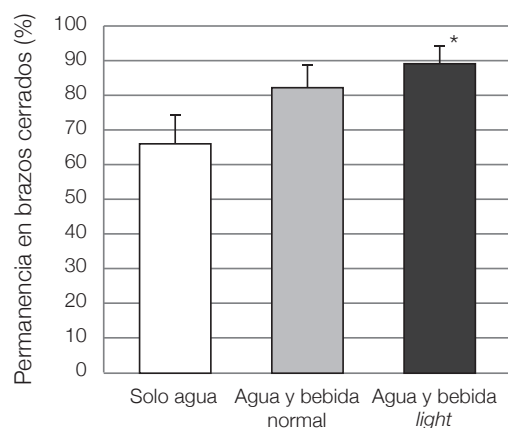
En el laberinto en cruz elevado se registraron los comportamientos relacionados con la permanencia en los



**Figura 3.** Registro del peso corporal de las ratas de los tres grupos. Se grafican los promedios del peso al finalizar cada semana del estudio. \* $p < 0,05$  comparado con el grupo control (CTRL).

brazos cerrados. La figura 4 muestra el tiempo de permanencia de las ratas en los brazos cerrados del laberinto. Se puede observar una tendencia del grupo que tuvo la opción de consumir bebida negra normal a permanecer más tiempo en espacios cerrados y una diferencia estadísticamente significativa en el grupo que consumió bebida *light*.

El último de los comportamientos medidos correspondió a la inmersión o hundimiento de la cabeza que, si bien no es un comportamiento que refleje directamente el estado ansioso de los animales, permite identificar qué tanto exploran si están en un espacio que les da la posibilidad de identificar “vacío”. El único grupo que mostró diferencias fue el que consumió bebida *light*, que tuvo una marcada

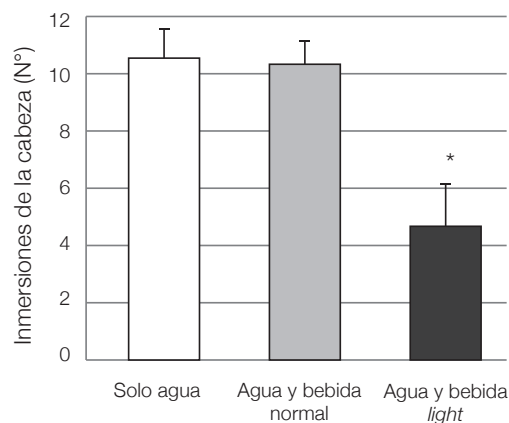


**Figura 4.** Tiempo de permanencia en los brazos cerrados del laberinto.

disminución de este comportamiento, comparado con los otros dos grupos (figura 5).

## Discusión

La obesidad en Colombia, como en el mundo, ha aumentado y particularmente se ha visto un mayor número de niños y adolescentes con este padecimiento. La industria de las bebidas azucaradas, por su parte, ha buscado estrategias de producción y mercadeo que mantengan el alto consumo de sus productos. Dentro de dichas estrategias, ha implementado suplir el azúcar por edulcorantes, promocionando entonces sus productos como *light* o de dieta. Los resultados que aquí se presentaron



**Figura 5.** Número de inmersiones de la cabeza (\* $p < 0,05$ ,  $n = 5$ ).



evidencian que, sin importar si la bebida es endulzada con azúcar normal o con un edulcorante diferente, hay aumento tanto en la ingesta de la bebida, como en el peso corporal en los consumidores, en este caso ratas. De hecho, hay estudios que demuestran que al consumir edulcorantes no nutritivos como el aspartame y acesulfame k, se aumenta el apetito (19-22) y el consumo de alimentos debido a que, al consumir estos endulzantes, no se estimularía la liberación de insulina y leptina (22,23) y en consecuencia no se produce saciedad incrementando indirectamente el consumo calórico al haber una mayor necesidad de comer (20-25). En ese caso, el incremento de peso en las ratas consumidoras de bebida negra carbonatada normal pudo deberse a la alta ingesta de azúcar. Sin embargo, no es claro el motivo por el cual las ratas que consumieron bebida light (no calórica), aumentaron de peso, dado que en promedio todos los grupos mantenían la cantidad de alimento sólido consumido de manera muy similar. Existen algunos reportes en la literatura, como el de Polák y sus colaboradores (21), quienes demostraron que el consumo en ratones de edulcorantes resultó en un incremento significativo del peso corporal, aunque sin variaciones en el consumo de alimento sólido. Por otra parte, un estudio más reciente señala que hay enorme controversia en cuanto al beneficio del consumo de edulcorantes no nutritivos, con respecto a los beneficios y riesgos potenciales que pueda conllevar su uso prolongado (22). Es importante anotar que existen reportes que muestran una asociación entre el consumo de estas bebidas y problemas metabólicos (26,27). Por ejemplo, en la revisión hecha por Romo-Romo y sus colaboradores (28) señala que algunos estudios observacionales sugieren una asociación entre el consumo de edulcorantes no nutritivos y el desarrollo de enfermedades metabólicas, si bien es muy importante realizar más estudios con grupos homogéneos y en los que se evalúen variables como la adiposidad. En este mismo sentido, otra revisión publicada en 2016 (29), señala que se ha encontrado un aumento en el peso corporal y el riesgo cardiometabólico en personas consumidoras de bebidas endulzadas con edulcorantes no calóricos. Si bien no hay una asociación causal directa, señala que hay mucha congruencia en las investigaciones con animales y los hallazgos observacionales con seres humanos, por lo que preocupa que se siga incrementando el consumo de edulcorantes (29).

Con respecto a los efectos sobre la ansiedad, evaluada en el LCE, se evidenció un incremento en la permanencia de los sujetos en los brazos cerrados del laberinto. Si bien es cierto, la tendencia natural de los roedores es

permanecer en espacios cerrados, el notorio incremento de permanencia señala un aumento de la ansiedad en las ratas que consumieron bebidas negras carbonatadas. Aunque es de advertir que no se han hecho estudios que relacionen el efecto del consumo de bebidas negras carbonatadas con la ansiedad. Aun así, este efecto podría atribuirse a la cafeína, que es un antagonista no selectivo de los receptores de adenosina y tiene efectos neuromoduladores (13), pues, al bloquear su acción, se bloquearían también los efectos sedativos o ansiolíticos controlados por estos receptores. Esto explicaría el que las ratas se muestren más ansiosas (11,13,30).

A pesar de lo anterior, el comportamiento de agachar la cabeza, que podría ser un indicador indirecto de ansiedad, disminuyó en el grupo que consumió bebida light. Este comportamiento también puede denotar que el animal está evaluando o explorando el entorno, lo que podría estar asociado a esa conducta.

Es importante mencionar que, para este estudio, se utilizaron solamente ratas varones, con el fin de evitar respuestas hormonales naturales de las hembras que pudieran o enmascarar o bien potenciar el consumo de bebidas y los comportamientos.

Finalmente, es de advertir que este es un ensayo piloto y preliminar, que corresponde a una primera aproximación, en el que solo se evaluaron 5 animales por grupo. Sin embargo, en el estudio se evidencia un incremento de peso asociado a la ingesta de una bebida light, lo que permite llamar la atención sobre la necesidad de regular su consumo, sobre todo en personas obesas, quienes utilizan edulcorantes como parte de su dieta y, más aún, en niños a quienes cada vez más se suministra bebidas con edulcorantes.

**Conflicto de intereses:** ninguno.

**Financiación:** este proyecto fue financiado por la Facultad de Medicina y la Dirección de Investigación de la Sede Bogotá, Código Hermes 28075.

## Referencias

1. Castro Soto Gustavo., Coca-Cola La historia negra de las aguas negras, primera Parte. CIEPAC. 2015. Disponible en: <http://www.rebellion.org/docs/10924.pdf>
2. Espinoza D, Marcela Lissette, Pérez-Sánchez ML, Antonio H. Diseño del sistema de tratamiento de agua del enjuague



- final en una embotelladora, Universidad de Guayaquil. Facultad Ingeniería Química, 2011. Consultado: agosto de 2017. Disponible en <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/4645>
3. Muñoz Ana. Las marcas más vendidas del mundo. 2016. Consultado: agosto 2017. Disponible en: <http://www.ticbeat.com/cyborgcultura/estas-son-las-marcas-mas-vendidas-del-mundo-y-no-te-las-esperas/>
  4. Gaille Brandon. 25 Great Coca Cola Sales Statistics. Consultado: agosto de 2017. Disponible en <http://brandon-gaille.com/24-great-coca-cola-sales-statistics/>
  5. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients*. 2016 Nov 4; 8(11).
  6. Celec P, Behuliak M. Behavioural and endocrine effects of chronic cola intake. *J Psychopharmacol*. December 2010; 10: 1569-72.
  7. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(3): 959-67.
  8. Gómez-Miranda, L. M., Jiménez-Cruz, A., & Bacardí-Gascón, M. Estudios aleatorizados sobre el efecto del consumo de bebidas azucaradas sobre la adiposidad en adolescentes y adultos: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(6): 1792-1796.
  9. Murillo-Godínez, G. Ingesta de refrescos-de cola-y riesgo de osteoporosis. Consultado: agosto de 2017; disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/4490/1/Ingesta-de-refrescos—de-cola—y-riesgo-de-osteoporosis.html>
  10. Buttani, N., Riveros, E., & Dolonguevich, E. Cambios morfológicos en la estructura del esmalte dental debido al consumo de bebidas industrializadas. *Revista de la Facultad de Odontología*. Universidad Nacional de Cuyo. 2015; 9(1): 21-3.
  11. Cunha Rodrigo A. Caffeine, adenosine receptors, memory and Alzheimer disease. *Medicina Clínica*. 2008; 131(20): 790-5.
  12. Contreras M, E. Adenosina: acciones fisiológicas y farmacológicas. *Arch. Biol. Med. Exp*. 1990; (23): 1-12.
  13. Kazemzadeh-Narbat M, Annabi N, Tamayol A, Oklu R, Ghanem A, Khademhosseini A. Adenosine-associated delivery systems. *J Drug Target*. 2015; 23(7-8): 580-96.
  14. Yu C-J, Du J-C, Chiou H-C, et al. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Adversely Associated with Childhood Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Tchounwou PB, ed. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(7): 678.
  15. Kim Y, Chang H. Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutrition Research and Practice*. 2011; 5(3): 236-45.
  16. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*. 2007; 2(2): 322-8.
  17. Resolución 8430 de 1993 y Ley 84 de 1989. Consultado: agosto de 2017, disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf)
  18. Riveros-Barrera Irene, Dueñas Zulma. Efecto de la alopregnanolona sobre la ansiedad en ratas con separación materna durante la lactancia. *Rev. Fac. Med*. 2014; 62(2): 229.
  19. Durán, S., Córdón, K., & Rodríguez, M. D. P. Edulcorantes no nutritivos, riesgos, apetito y ganancia de peso. *Revista chilena de nutrición*. 2013; 40(3): 309-14.
  20. Durán Agüero, S., Blanco Batten, E., Rodríguez Noel, M. D. P., Córdón Arrivillaga, K., Salazar de Ariza, J., Record Cornwall, J., & Encina Vega, C. Asociación entre edulcorantes no nutritivos y riesgo de obesidad en estudiantes universitarios de Latinoamérica. *Revista médica de Chile*, 2015; 143(3): 367-73.
  21. Polyák E, Gombos K, Hajnal B, Bonyár-Müller K, Szabó S, Gubicskó-Kisbenedek A, Marton K, Ember I. Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake. *Acta Physiol Hung*. 2010; 97(4): 401-7.
  22. Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian J Pharmacol*. 2016; 48(3): 237-40.
  23. Glendinning JI, Elson AET, Kalik S, et al. Taste Responsiveness to Sweeteners Is Resistant to Elevations in Plasma Leptin. *Chemical Senses*. 2015; 40(4): 223-31.
  24. Fowler SP. Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiol Behav*. 2016; 164(Pt B).
  25. Flores Cotrina, L. I., & Romero Lazo, C. L. Niveles de insulina post ingesta de edulcorantes en adultos sanos. *Nutrición*, Tesis. 2014. Lima Perú Disponible en <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3761>
  26. Yang Q. Gain weight by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2010; 83(2): 101-8.
  27. Ylvetzky A, Rother KI, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatric clinics of North America*. 2011; 58(6): 1467-1480.
  28. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161264
  29. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017; 189 (28): E929-39.
  30. Richards G, Smith A. Caffeine consumption and self-assessed stress, anxiety, and depression in secondary school children. *J Psychopharmacol*. 2015; 29 (12): 1236-47.

## COMPLEJIDAD DE LA EXPRESIÓN DE GENES ASOCIADOS A OBESIDAD EN EL TEJIDO ADIPOSO HUMANO

ALEJANDRA RODRÍGUEZ BS.C.<sup>1</sup>, CARLOS ECHANDÍA PhD.<sup>2</sup>, ADALBERTO SÁNCHEZ PhD.<sup>1</sup>, JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL PhD.<sup>1</sup>, JULIO CÉSAR MONTOYA PhD<sup>1</sup>, FELIPE GARCÍA VALLEJO PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Laboratorio de Biología Molecular y Patogénesis. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Básicas. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Rodríguez Bs.C. Bióloga. Estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Escuela de Ciencias Básicas. Facultad de Salud. Universidad del Valle. [alejandra.rodriguez@correounivalle.edu.co](mailto:alejandra.rodriguez@correounivalle.edu.co)

Recibido: 13 de junio de 2017    Aceptado: 31 de octubre de 2017

### Resumen

**Objetivo:** analizar la complejidad de la expresión génica en tejido adiposo de genes asociados con obesidad, mediante simulación computacional con diferentes herramientas bioinformáticas. **Métodos:** después de una búsqueda bibliográfica en PubMed, se seleccionaron 37 genes asociados con obesidad con fold change mayor a 1,5. A partir del cálculo de valores de los z-score obtenidos de experimentos de micromatrices de ADN de muestras de tejido adiposo de personas obesas y de control, se construyó una red de interacción con el programa Cytoscape 3.2. La información detallada sobre las características genómicas de estos genes se extrajo de las bases de datos Genome Browser de la UCSC y del NCBI. Utilizando herramientas de análisis de multivariado, se hizo un análisis de componentes principales y uno de agrupación. **Resultados:** la red construida mostró que los genes con mayor número de interacciones fueron: 1) el factor nuclear respiratorio (NRF1), 2) el canal activado de potasio activado por calcio alfa 1 (KCNMA1) y 3) la sintasa de ácidos grasos (FASN). Los que tuvieron mayores valores de expresión fueron: 1) el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA), 2) la dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato (FTO) y 3) el regulador de crecimiento neuronal 1 (NEGR1). Las proteínas IL6, BDNF y HLC tuvieron los mayores valores de interacción con IL6R, NRF1 y ACACB, respectivamente. Las categorías ontológicas más importantes se relacionaron con procesos metabólicos de lipoproteínas, el ciclo de los ácidos tricarbónicos, la activación de las MAP-quinasas y la cascada JNK. **Conclusiones:** en su conjunto los resultados obtenidos de sobreexpresión diferencial de genes asociados con el metabolismo de lípidos en el tejido adiposo de personas obesas podría ser un criterio para discriminar a nivel de diagnóstico esta patología.

**Palabras clave:** obesidad; tejido adiposo; expresión génica; micromatrices de ADN; bioinformática.

## COMPLEXITY OF THE EXPRESSION OF GENES ASSOCIATED WITH OBESITY IN HUMAN ADIPOSE TISSUE

Running title: Global gene expression in human adipose tissue

### Summary

**Objective:** to analyze the complexity of gene expression in the adipose tissue of genes associated with obesity, by computer simulation with different bioinformatics tools. **Methods:** after conducting a PubMed literature search, 37 genes associated with obesity with a fold change greater than 1.5 were selected. An interaction network was cons-

tracted using the Cytoscape 3.2 program from the calculation of z-score values obtained from DNA microarray experiments of adipose tissue samples collected from obese and control people. Detailed information on the genomic characteristics of these genes was extracted from the UCSC and NCBI Genome Browser databases. Using multivariate analysis tools, a principal component analysis and a cluster analysis were carried out. Results: the constructed network showed that the genes with the greatest number of interactions were: 1) the nuclear respiratory factor (NRF1), 2) the activated channel of potassium activate by calcium alpha 1 (KCNMA1), and 3) the fatty acid synthase (FASN). Those with the higher expression values were: 1) vascular endothelial growth factor A (VEGFA), 2) alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase (FTO), and 3) neuronal growth regulator 1 (NEGR1). The IL6, BDNF and HLC proteins had the highest interaction values with IL6R, NRF1 and ACACB, respectively. The most important ontological categories were related to lipoprotein metabolic processes, the tricarboxylic acid cycle, the activation of the MAP kinases, and the JNK cascade. **Conclusions:** As a whole, the results obtained from differential overexpression of genes associated with lipid metabolism in the adipose tissue of obese people could be a criterion to discriminate this pathology at a diagnostic level.

**Keywords:** Obesity; Adipose tissue; Gene expression; DNA microarrays; Bioinformatics.

## COMPLEXIDADE DA EXPRESSÃO DE GENES ASSOCIADOS À OBESIDADE NO TECIDO ADIPOSE HUMANO

### Resumo

**Objetivo:** analisar a complexidade da expressão gênica no tecido adiposo de genes associados com obesidade, por meio de simulação por computador com diferentes ferramentas bioinformáticas. **Métodos:** após uma busca bibliográfica em PubMed, foram selecionados 37 genes associados com obesidade com fold change superior a 1,5. A partir do cálculo de valores dos z-score obtidos de experimentos de micro matrizes de ADN de amostras de tecido adiposo de pessoas obesas e de controle, construiu-se uma rede de interação com o programa Cytoscape 3.2. A informação detalhada sobre as características genômicas destes genes foi obtida das bases de dados Genome Browser da UCSC e do NCBI. Utilizando ferramentas de análise de multivariado, fez-se uma análise de componentes principais e um de agrupação. **Resultados:** a rede construída mostrou que os genes com maior número de interações foram: 1) o fator nuclear respiratório (NRF1), 2) o canal ativado de potássio ativado por cálcio alfa 1 (KCNMA1) e 3) ácido graxo sintase (FASN). Os que tiveram maiores valores de expressão foram: 1) o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGFA), 2) a dioxigenase dependente de alfa-cetogluturato (FTO) e 3) o regulador de crescimento neuronal 1 (NEGR1). As proteínas IL6, BDNF e HLC tiveram os maiores valores de interação com IL6R, NRF1 e ACACB, respectivamente. As categorias ontológicas mais importantes se relacionaram com processos metabólicos de lipoproteínas, o ciclo dos ácidos tri carboxílicos, a ativação das MAP-quinases e a cascata JNK. **Conclusões:** Em seu conjunto, os resultados obtidos de superexpressão diferencial de genes associados com o metabolismo de lipídios no tecido adiposo de pessoas obesas poderia ser um critério para discriminar a nível de diagnóstico esta patologia.

**Palavras-chave:** Obesidade; Tecido adiposo; Expressão gênica; Micro matrizes de ADN; Bioinformática.

### Introducción

La obesidad es una condición de salud compleja que, generalmente, se asocia con desórdenes metabólicos como la diabetes y el daño cardiovascular, entre otros; se caracteriza por la acumulación de grasa corporal, producida por un desbalance entre las calorías ingeridas y las

eliminadas (1,2). Estudios epidemiológicos han mostrado de manera consistente que ciertas dietas y estilos de vida acentúan el riesgo de obesidad. En este sentido, existe evidencia que el consumo continuo de bebidas azucaradas (3-5), alimentos fritos (6), baja actividad física o sedentarismo (7), interactúan con ciertas variantes génicas en la asociación con la obesidad.

Desde mediados del siglo pasado, la obesidad y el sobrepeso se han convertido en un gran estigma en la mayoría de los países del mundo. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera una enfermedad dependiendo del lugar del mundo donde se presenta (8). Reportes previos documentan que la obesidad en el mundo se ha duplicado desde 1980. Así pues, en 2014 se estimaba que más de 1,9 millones de adultos mayores de dieciocho años tenían sobrepeso y, de estos, 600 millones eran obesos. Más preocupante todavía es que aproximadamente 41 millones de niños menores de cinco años eran obesos principalmente en países desarrollados (9). Ahora bien, tanto el manejo y como tratamiento de la obesidad son difíciles debido a su naturaleza multifactorial, pues depende de factores genéticos, epigenéticos, ambientales y, también importante, de aspectos socioeconómicos (10-14).

La complejidad de la obesidad se refleja en que el aprendizaje y los hábitos generan estimulación en diferentes áreas del cerebro, cuya respuesta promueve un incremento de la captación de energía y el consecuente aumento de la masa corporal. En estos procesos, el hipocampo y la amígdala están involucrados en el control de señales internas de hambre, memoria y los procesos inhibitorios relacionados con la ingesta alimentaria (15). Diferentes líneas de evidencia sugieren la existencia de una correlación entre la función del sistema dopaminérgico con marcadores de obesidad durante su progresión (16). Se postula que tanto procesos de neuroplasticidad como diferentes endofenotipos individuales estarían jugando un papel importante en el sobrepeso moderado y en la obesidad severa (17).

El tejido adiposo juega un papel importante en muchas de las condiciones patológicas asociadas con la obesidad, actuando como un órgano endocrino integral en la regulación de la homeostasis energética, la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa (18, 19). Adicionalmente al adipocito, el tejido adiposo blanco contiene pre-adipocitos, células endoteliales, fibroblastos y leucocitos (20). En la condición de obesidad, el número de leucocitos del tejido adiposo se incrementa dramáticamente, promoviendo un estado crónico de un bajo grado de inflamación (21). En este estado, los leucocitos activados, macrófagos y células T secretan interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), que son citosinas inflamatorias (22,23).

El acelerado desarrollo de las ciencias ómicas en el último decenio ha contribuido a un mayor conocimiento de

enfermedades complejas como la obesidad. Los análisis de expresión global de genes a partir de experimentos de micromatrices de ADN y de análisis poblacionales de genomas han permitido comenzar a reconocer aspectos dinámicos de la regulación de la expresión de tejido específica de genes y las complejas redes de interacción en diferentes patologías (24-27). En este contexto, el estudio de transcriptomas ha hecho posible abordar la relación entre la expresión global de genes en el tejido adiposo con la obesidad y sus patologías asociadas. Durante la restricción calórica, la adipogénesis y la síntesis de ácidos grasos insaturados se asocia con cambios metabólicos en esta condición (28). Se ha demostrado la asociación de la actividad de la stearyl-CoA desaturasa 1 y los índices de saturación de ácidos grasos en tejido adiposo con la resistencia a insulina en la obesidad (29).

Varios estudios en torno a la obesidad han enfocado sus esfuerzos en encontrar biomarcadores asociados con esta enfermedad que sean útiles en la identificación temprana de individuos susceptibles y puedan agregar valor al riesgo atribuible de desarrollar patologías asociadas (30-32).

Este estudio tuvo como objetivo la analizar la complejidad de expresión de genes asociados con obesidad en el tejido adiposo blanco de personas obesas. El punto de partida de los análisis consignados en este trabajo fueron los valores de expresión global de genes consignados en diferentes experimentos de micromatrices de ADN de genes asociados con diferentes procesos metabólicos y fisiológicos, característicos de la obesidad. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, en la cual se seleccionaron 37 genes asociados a obesidad, con fold change mayor a 1,5. A partir del cálculo de valores z-score obtenidos de estas micromatrices de ADN, se evaluó la complejidad de la expresión de estos genes. Se construyó una red de interacción génica y se aplicaron pruebas de estadística multivariada, que incluyeron un Análisis de Agrupación y uno Análisis de Componentes Principales. En conjunto, los resultados mostraron que existe una sobreexpresión diferencial de ciertos genes en el tejido adiposo de personas obesas.

## **Materiales y métodos**

En primer lugar, se seleccionaron 39 artículos pertinentes al tema de investigación, publicados entre 2010 y 2016, luego de una búsqueda en la base de datos bibliográficos PubMed del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI). La búsqueda se llevó a cabo usando



los siguientes descriptores: obesidad, tejido adiposo, expresión génica, micromatrices de ADN,  $\log > 1,5$  y valor  $p < 0,05$ . De los artículos seleccionados, se obtuvo información genómica y funcional correspondiente a los siguientes 37 genes que se asociaron con obesidad y algunas de sus patologías asociadas: ANGPL4, ADIPOQ, ACACB, ELOVL6, LPL, VEGFA, TNMD, MMP9, FTO, SCD, FASN, NEGR1, TMEM18, MAF, MTCH2, LEP, C9orf116, IL6, PPARGC1A, SOD2, IRAK3, IPO8, KDM2B, ITIH5, KCNMA1, MEDAG, ADCY3, MC4R, BDNF, SH2B1, SULT1A2, HMGR, NPC1, IGF1, NOS3, NRF1 y KEAP1. Todos ellos tuvieron valores fold change mayores de 1,5 y valores P menores de 0,05.

Las descripciones y características generales de los genes incluidos en este estudio se obtuvieron del Genome Browser de la Universidad de California en Santa Cruz (UCSC). Estas incluyeron el locus cromosómico, el número de exones, el tamaño del gen en pares de bases y su respectivo ARNm en nucleótidos y el total de genes y de repeticiones en el cromosoma correspondiente. Asimismo, se calculó un índice de complejidad de cada gen, aplicando la relación entre el tamaño del ARNm y el tamaño de su gen codificante (Suplemento 1).

A partir de la información correspondiente de las diferentes bases de datos de acceso libre del Genome Browser y del Map Viewer del NCBI se realizó un paseo cromosómico en las zonas 100 Kpb upstream y downstream para cada uno de los genes incluidos en este estudio, calculando el número de secuencias repetidas Alu, islas CpG y genes.

Para analizar la expresión de los genes seleccionados y asociados con obesidad, se tomaron los datos de un trabajo depositado por Oñate y colaboradores (25), en la base de datos de acceso libre Gene Expression Omnibus del NCBI. El experimento de micromatrices se ADN, base de este estudio, está registrado bajo el número de plataforma GPL6244, serie GSE48964 que incluye muestras de pacientes con obesidad mórbida (códigos GSM1187673, GSM1187674 y GSM1187675) y muestras control de personas no obesas (códigos GSM1187676, GSM1187677, GSM1187678). De acuerdo con lo reportado en 2013 por Oñate y su equipo, el ARN total de las muestras, se extrajo de cultivos de células troncales derivadas de tejido adiposo blanco subcutáneo de personas obesas que se habían sometido a intervenciones bariátricas.

Los valores  $\log > 2,0$  consignados en la plataforma GPL6244, serie GSE48964, para cada uno genes asociados a obesidad incluidos en este trabajo, se normalizaron por medio de la transformación zscore de acuerdo con la siguiente ecuación.

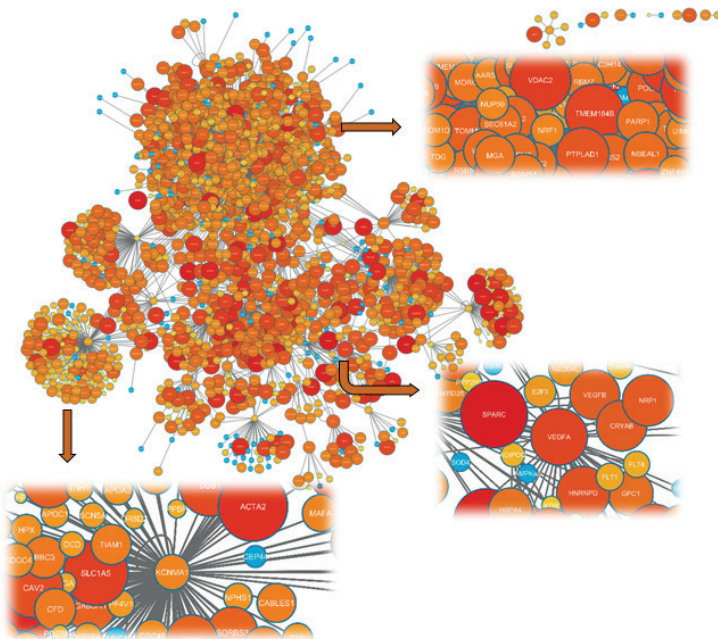
$$z\text{-score} = \frac{(\log \text{ intensity of } G - \text{mean log intensity } G \dots G_n)}{\text{standard deviation log } G \dots G_n}$$

Los valores z-score calculados para cada gen se emplearon en la construcción de una red de interacción de genes, por medio de la plataforma Cytoscape 3.2, que es de acceso libre (sitio web: [www.cytoscape.org/download.php](http://www.cytoscape.org/download.php)) (33). Los valores de los diferentes parámetros topológicos de la red obtenida se extrajeron por medio de la función Network Analyzer. La información acerca de las interacciones físicas de mayor peso entre los genes evaluados asociados con obesidad se extrajo por medio de la interfase Web GeneMANIA. Esta información se complementó con la contenida en la base de datos Biological General Repository for Interaction Datasets (BioGRID) y en la plataforma Protein Interaction Network Analysis platform PINA2. Los valores p estadísticamente significativos obtenidos, luego de aplicar la corrección por técnica de ajuste secuencial de Bonferroni para las primeras 20 categorías ontológicas (GO, por sus siglas en inglés), fueron extraídos utilizando el plugin Biological Networks Gene Ontology tool (BiNGO) de la plataforma Cytoscape 3.2.

Con el fin de jerarquizar la expresión de cada uno de los genes en los dos grupos evaluados, se efectuó la evaluación de su significancia estadística mediante pruebas de estadística multivariable incluyendo un Análisis de Componentes Principales (ACP), llevado a cabo con el programa SPSS 20.0. Para visualizar las agrupaciones diferenciales de aquellos genes con mayor o menor expresión en tejido adiposo de personas obesas y del grupo control, se efectuó un análisis de agrupación obteniendo mapas de calor Heat-Map, disponible en la misma plataforma Cytoscape 3.2.

## Resultados

En la red construida se observaron dos nodos principales, con cantidad significativamente alta de interacciones: el más grande tiene como centro la proteína NRF1 (figura 1). Además, se destacaron por su elevada expresión los genes que codifican para VEGFA (z-score 2,02),



**Figura 1.** Red de interacción y expresión de proteínas codificadas por genes asociados con obesidad, obtenida por medio del software Cytoscape 3.2. La expresión de los genes proviene de células troncales del tejido adiposo blanco de personas obesas, tomadas del estudio de Oñate y colaboradores (25). Se resaltan los nodos KCNMA1, NRF1 y VEGFA. El color rojo indica mayor expresión y el amarillo, menor.

FTO (z-score 1,31), NEGR1 (z-score 0,88), MTCH2 (z-score 1,57), IL6 (z-score 2,15) y NPC1 (z-score 1,25). De los valores de interacción obtenidos de la red de genes asociados con obesidad, la proteína que codifica el gen factor respiratorio nuclear 1 (NRF1) fue la que obtuvo mayor número de interacciones, en total 908; seguida por el canal activado por potasio de la subfamilia M alfa (1KCNMA1), con 140 interacciones; y, en tercer lugar, el ácido grado (FASN) con 127 interacciones (figura 2). Se determinó que los pares de interacciones físicas con mayor peso ocurrieron en los genes asociados con obesidad interleukina-6 (IL6) y su receptor IL6R (peso de 2,9269) y entre el factor nuclear respiratorio 1 (NRF1) y el Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro BDNF (peso de 2,5247). Los datos se presentan en la tabla 1. Se agrega que se encontraron otras reacciones de importancia como entre NOSTRIN y NOS3 y LEP con HK3.

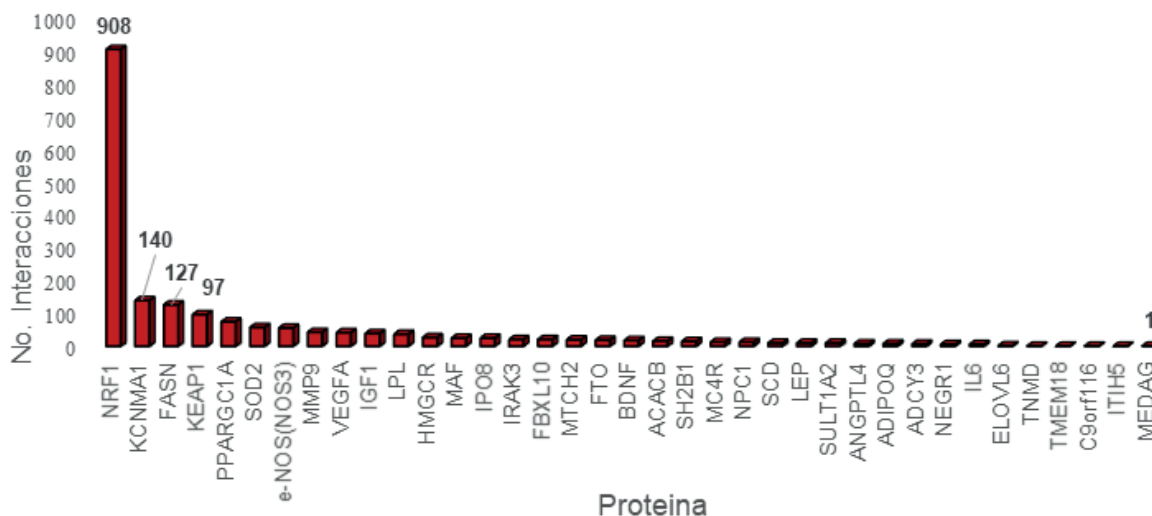
Los valores de los parámetros topológicos de la red mostraron una topología compleja que se aglutina: el número total de nodos fue de 1744 y el número promedio de vecinos de cada nodo de 2 214. El valor de centralización

**Tabla 1.** Valores de peso de los pares de interacciones físicas de proteínas codificadas por genes asociados con obesidad, empleando la interfase GeneMANÍA.

Gen 1	Gen 2	Peso
IL6R	IL6	2,9269
NRF1	BDNF	2,5247
HLCS	ACACB	2,4329
CACNA1H	KCNMA1	2,4048
APOC2	LPL	2,1458
KIAA0319	SH2B1	2,0400
IGFBP5	IGF1	1,7970
USP36	SOD2	1,641
ATRNL1	MC4R	1,6413
ADIPOR2	ADIPOQ	1,6288
NTM	NEGR1	1,4676
NOSTRIN	NOS3	1,4672
PPRC1	NRF1	1,4633
KDR	VEGFA	1,4621
OSBPL5	NPC1	1,4303
IRAK1	IRAK3	1,4267
LSAMP	NEGR1	1,3994
LSAMP	NTM	1,3994
HK3	LEP	1,38236581
LCN2	MMP9	1,3542

de la red fue significativamente alto: 0,52, lo que indica que la red, en su mayoría, está centrada en uno de los nodos. En este caso, el gen nodal es NRF1, como se muestra en la tabla 2.





**Figura 2.** Número de interacciones proteicas encontradas de las proteínas asociadas con obesidad evaluadas en este estudio, obtenidas a partir de las bases de datos de BIOGrid y PINA2. La proteína NRF1 presentó la mayor cantidad de interacciones (908).

**Tabla 2.** Datos topológicos de la red construida con Cytoscape 3.2, tomando como base los valores de expresión de 37 genes asociados con obesidad de células troncales de tejido adiposo blanco de individuos con obesidad mórbida.

Parámetros topológicos	Valor
Coficiente de agrupamiento	0,032
Componentes conectados	42
Diámetro de la red	8
Radio de la red	1
Centralización de la red	0,52
Número promedio de vecinos	2,214
Número de nodos	1744
Densidad de la red	0,001
Heterogeneidad de la red	10,165
Nodos aislados	0

En cuanto a las categorías ontológicas (GO) extraídas de la red se destacaron procesos biológicos muy relacionados con eventos patológicos ligados a la obesidad. Entre estos cabe resaltar 1) el proceso metabólico de lipoproteínas, 2) el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, 3) la activación de las MAP-quinasas, 4) la cascada JNK y 5) la acumulación de células T, como se muestra en la tabla 3. El número de dinucleótidos CpG en la región de 10Kpb de la zona upstream fue mucho más alto, en comparación no solo con la zona 10 Kpb downstream sino también con el resto de las zonas. El número de secuencias Alu y de genes fue muy similar en todos los genes analizados durante el paseo cromosómico realizado (figura 3).

El ACP permitió reducir a 2 componentes los 37 genes evaluados en ambos grupos. Se pudo establecer estadísticamente que la contribución de la varianza de los genes asociados con obesidad en los dos componentes fue diferente entre personas obesas y el grupo de control. En los primeros, el componente 1 incluyó 21 genes, de los cuales ACACB, HMGR, IRAK3, ITIH5, KDM2B, KEAP1, MAF, NRF1 y C9orf116 fueron los que tuvieron mayores valores de contribución a la varianza. Lo anterior, en contraste con el componente 2, que incluyó 11 genes de los cuales IL6, IPO8, LEP, ADCY3, AGPTL4, BDNF, FASN, FTO y KCMF1 presentaron mayores valores de contribución a la varianza total del componente. El gráfico biplot mostró que existen agrupaciones diferenciales

**Tabla 3.** Las veinte principales categorías ontológicas extraídas de la red de obesidad y sus respectivos valores de p obtenidos con la corrección por técnica de ajuste secuencial de Bonferroni. Los valores de p se obtuvieron ejecutando la aplicación con el plugin BiNGO de Cytoscape 3.2.

G.O.-ID	Descripción	valor p (Bonferroni)
43170	Proceso metabólico de lipoproteínas	1,82E-25
44260	Ubiquitinización de proteínas	2,31E-25
48518	Regulación positiva del proceso apoptótico	2,99E-23
48519	Regulación negativa de la actividad lipasa	1,24E-20
44237	Ciclo de los ácidos tricarbóxicos	5,36E-20
48522	Señalización de la vía apoptótica intrínseca	2,98E-19
9987	Regulación negativa de la proliferación de células T	6,86E-19
48523	Silenciamiento cromatínico dependiente de metilación	8,39E-19
19222	Regulación negativa de la actividad de la quinasa JUN	1,37E-18
60255	Activación de la MAPK	5,82E-18
44238	Proceso metabólico del colesterol	1,02E-17
9893	Regulación positiva de la cascada JNK	1,93E-17
50789	Regulación de la absorción intestinal de colesterol	3,53E-17
51246	Regulación negativa de la actividad de endopeptidasas	6,12E-17
31325	Regulación positiva de la oxidación de ácidos grasos	6,54E-17
42221	Respuesta celular de lipopolisacáridos	5,13E-16
80090	Regulación del proceso metabólico de lipoproteínas	5,82E-16
8152	Proceso catabólico de lípidos	9,27E-16
9892	Regulación negativa de la gluconeogénesis	1,50E-15
65007	Homeóstasis del colesterol	1,69E-15

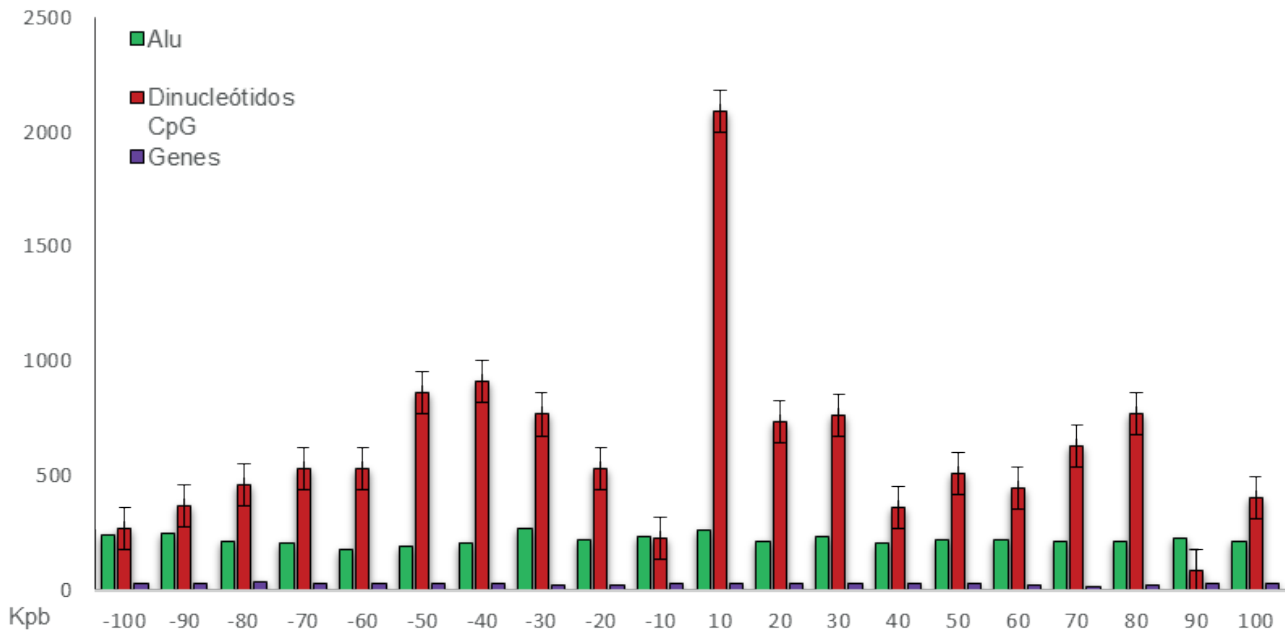
de coexpresión entre personas obesas y las del grupo de control. En personas obesas se observó un grupo conformado por LEP, KCMF1, ITH55, FASN, MAF e IRAK3; diferente al del grupo de control, que incluyó a los genes FTO, SCD, ADPQ, SHB e IPO8 (figura 4).

En el Heat Map (mapa de calor), el análisis de agrupación reveló agrupaciones en dos diferentes bloques. El gen IL6 se encontró expresado diferencialmente, con mayor expresión en personas obesas, en comparación con el grupo de control (figura 5). Es también de gran importan-

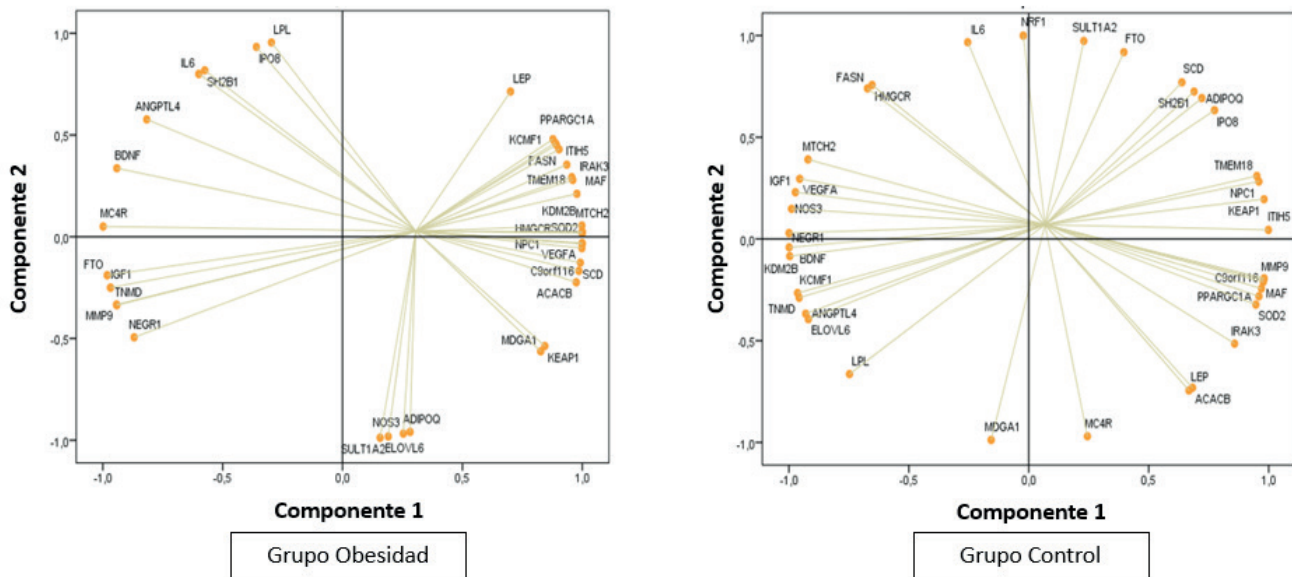
cia resaltar los genes VEGFA, SOD2, SCD, KCNMA1 y FTO, los cuales están altamente expresados en personas obesas. En general estos genes están involucrados en los procesos de angiogénesis, control del índice de masa corporal (IMC) y metabolismo.

### Discusión

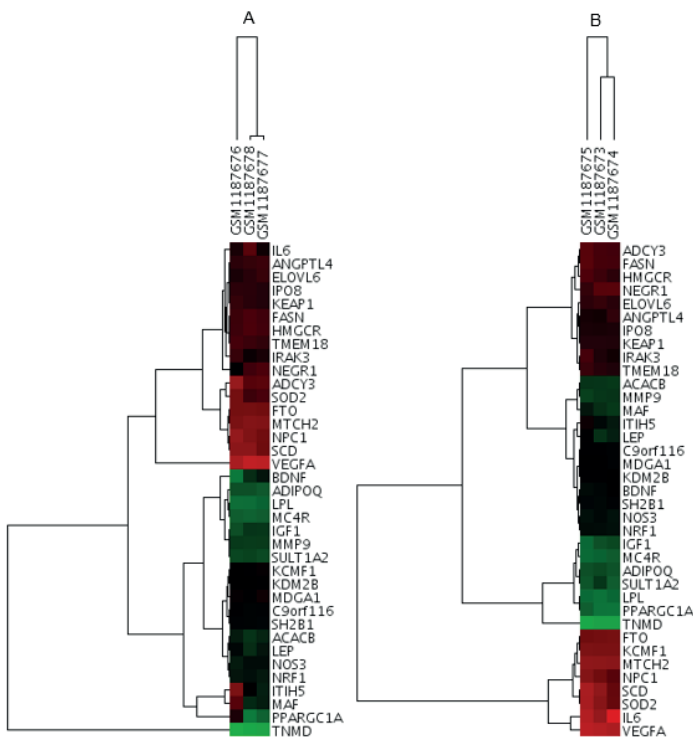
La evidencia obtenida de los análisis desarrollados en este trabajo permite asociar los genes IL6, NFR1, VEGFA, y FTO con la fisiopatología de la obesidad. Un re-



**Figura 3.** Paseo cromosómico realizado en una ventana de 100 Kpb, rodeando cada uno de los 37 genes evaluados, tanto corriente arriba como corriente abajo. Se tomaron en cuenta secuencias repetidas Alu, islas CpG y genes, con pasos de 10 Kpb utilizando información del Genome Browser de la UCSC y del Map Viewer del NCBI.



**Figura 4.** Gráficos Biplot del análisis de componentes principales para los grupos de obesidad y control, obtenidos con el programa SPSS v22.0.



**Figura 5.** Heat map realizado para los grupos control (A) y obesidad (B) utilizando los z-score de valores de expresión obtenidos del estudio de Oñate y colaboradores (25), utilizando el software Cytoscape 3.2.

sultado importante y que confirma hallazgos bioquímicos previos fue la sobreexpresión del gen de IL6 en las células troncales, provenientes de individuos obesos, incluidos en el análisis. Este hallazgo permite su postulación como biomarcador potencial para un diagnóstico clínico proteómico, debido a que su expresión fue estadísticamente significativa en las células troncales de tejido adiposo blanco de personas obesas. La mayor abundancia de secuencias CpG y Alu, de 20-40 Kpb de la región del genoma humano en la cual se localizan estos genes, sugiere indirectamente la existencia de un posible mecanismo de regulación epigenética por metilación de las CpG localizadas en los promotores de genes asociados en personas obesas. También se sugiere que el mecanismo de regulación de los genes evaluados podría ser por metilación de las islas CpG ubicadas en sus promotores. Previamente, se han reportado potenciales interacciones entre el ambiente y mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes asociados con el incremento del IMC y la obesidad.

También se ha determinado una regulación epigenética en el gen FTO que codifica una ADN desmetilasa (34) y en el gen MC4R. Dicha regulación reduce la metilación a causa de la acción a largo plazo de una dieta alta en grasas (35). Este efecto, en conjunto con la acetilación histórica mediada por el receptor gamma de proliferación de peroxisomas —PPAR $\gamma$  (36)— sobre los genes POMC (37) y LEP (38), remarcan la importancia de la metilación del ADN en los promotores de estos genes que se caracterizan por una riqueza de islas CpG, los cuales son potenciales blancos de metilación mC5”.

Es importante mencionar las proteínas que resultaron con mayor número de interacciones físicas están involucradas en diferentes procesos y vías metabólicas, diferencialmente reguladas. Una de ellas es el NRF1, proteína implicada en el metabolismo de lípidos en el que su sobreexpresión se relaciona con la imposibilidad de ganar peso (39). De otra parte, el FASN, una enzima que participa de procesos de lipogénesis y cuya expresión en tejido adiposo está relacionada con la acumulación de grasa visceral, incremento de la IL6, leptina y RBP4 circulatoria, lo que sugiere un rol central de las rutas lipogénicas en la relación entre las consecuencias del exceso de energía y el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2 (40).

Otra interacción importante fue la de VEGFA con su receptor VEGFR2 (KDR). Previamente se ha demostrado que, durante la expansión de grasa en personas obesas, la vascularización del tejido adiposo es insuficiente para mantener la normoxia tisular, lo que genera una hipoxia local que puede conllevar a una expresión alterada de adipocinas, reclutamiento de macrófagos proinflamatorios y resistencia a la insulina, una de las patologías asociados con la obesidad (41).

El presente análisis confirmó la importancia del gen que codifica para el IL6 y su interacción con el ILR6. Además, se determinó que el gen IL6 tuvo una mayor expresión en tejido adiposo de personas obesas, en comparación con el tejido de las del grupo de control. Lo anterior lo hace un potencial biomarcador de obesidad, que podría estudiarse a futuro en personas con obesidad, incluyendo un rango más amplio de edades que permita determinar si el IL6 se sobreexpresa incluso en la niñez. En el estudio de Sindhu y sus colaboradores (42), se demostró por medio de técnicas inmunohistoquímicas, RT-PCR y microscopía confocal, que la obesidad es un modulador positivo de la expresión de los genes IL6 e ILR6 en tejido adiposo, lo cual podría ser un mecanismo que contribuya a la inducción de inflamación metabólica. Esta interleuki-

na es secretada principalmente por adipocitos, especialmente del tejido adiposo visceral, de dos o tres veces más IL-6, en comparación con el tejido adiposo subcutáneo (43). En la obesidad, parece que el estado inflamatorio se origina a partir de estas células, que son activadas por macrófagos M1, los cuales, a su vez, producen citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6, lo que produce una conexión entre obesidad, inflamación y resistencia a la insulina (44-45).

Se ha encontrado relación del gen FTO con la predisposición a la diabetes y se ha demostrado que modula el IMC (46) y el apetito (47). Además, los estudios realizados por Melhorn y sus colaboradores (48) y Cyrus y sus colaboradores (49) reportaron que variantes en el gen FTO aumentan el riesgo de obesidad debido a un mal procesamiento del sistema nervioso, en cuanto a la saciedad, lo que aumenta la ingesta de comida. Se ha reportado que niveles bajos de FTO en ratones conducen, entre otros efectos, a una reducción significativa del tejido adiposo y masa corporal baja. Por otro lado, el gen NEGR1 codifica para una proteína miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas sobreexpresada en el hipotálamo, donde parece que modula el número de sinapsis en neuronas. En este sentido, nuestros resultados aportan una evidencia fuerte de que el gen NEGR1 sería buen candidato funcional en la obesidad, especialmente, si se tiene en cuenta el origen neurológico de esta enfermedad (50).

En nuestro estudio se determinó que las categorías GO más importantes se asociaron con procesos metabólicos alterados en la obesidad. Es así como el proceso metabólico de lipoproteínas es esencial para la correcta metabolización de grasas, colesterol y glúcidos ingeridos (51), cualquier alteración en este proceso podría, junto con otros factores, conllevar a la mala asimilación y posterior acumulación de estos en el cuerpo y al desarrollo de sobrepeso. Otra categoría GO importante fue los procesos que ocurren en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, conocido como embudo del metabolismo, en el que se catabolizan, entre otros, ácidos grasos para la correspondiente producción de energía para la célula (52), además de algunos intermediarios que se convierten en la base de moléculas como la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos no esenciales. De otra parte, la activación de las MAP-quinasas y la cascada JNK puede darse por el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas, a su vez, por la elevada acumulación de lípidos (53, 54).

Comprender las complejas interacciones entre la alimentación y la salud es de gran importancia para promover el desarrollo de intervenciones nutricionales más eficientes. que promuevan el bienestar y que puedan reducir los factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles asociadas con la obesidad y que promueven una la alteración de la homeóstasis metabólica. Los resultados obtenidos validan la importancia de la aplicación de herramientas bioinformáticas para poder encontrar evidencias sobre la expresión diferencial tejido específica y las interacciones funcionales que ocurren entre genes, las cuales contribuyen a un estado metabólico normal. La simulación computacional de resultados de experimentos de micromatrices de ADN, consignados en distintas bases de datos y el empleo de plataformas ómicas que se emplearon en este trabajo, abren un nuevo camino para abordar la obesidad como un evento de múltiples causas que genera alteraciones importantes en la expresión de genes claves en el metabolismo energético y cuyo manejo debe incluir nuevos enfoques desde las ciencias ómicas y la bioinformática.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto al presente artículo.

### Referencias

1. Heianza Y, Qi L, Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). P ii.
2. Del Pozo C, Calvo RM, Vesperinas-García G, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Rubio MA et al. Expression Profile in Omental and Subcutaneous Adipose Tissue from Lean and Obese Subjects. Repression of Lipolytic and Lipogenic Genes. *Obes Surg.* 2011; 21: 633-43.
3. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15): 1387-96.
4. Brunkwall L, Chen Y, Hindy G, Rukh G, Ericson U, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and genetic predisposition to obesity in 2 swedish cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104: 809-15.
5. Olsen NJ, Angquist L, Larsen SC, Linneberg A, Skaaby T, et al. Interactions between genetic variants associated with adiposity traits and soft drinks in relation to longitudinal changes in body weight and waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104: 816-26.
6. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index:



- Gene-Diet interaction analysis in three us cohort studies. *BMJ*. 2014; 348: g1610.
7. Tyrrell J, Wood AR, Ames RM, Yaghoobkar H, Beaumont RN, et al. Gene-obesogenic environment interactions in the uk biobank study. *Int. J. Epidemiol.* 2017; 46(2): 559-575.
  8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013. A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014, 384: 766-81.
  9. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. Consultado: Octubre de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
  10. Yang Q, Xiao T, Guo J, Su Z. Complex Relationship between Obesity and the Fat Mass and Obesity Locus. *Int J Biol Sci.* 2017; 13(5): 615-62.
  11. Park JH, Kim SH, Lee MS, Kim MS. Epigenetic modification by dietary factors: Implications in metabolic syndrome. *Mol Aspects Med.* 2017; 54: 58-70
  12. Qi L, Cho YA. Gene environment interaction and obesity. *Nutr Rev.* 2008; 66(12): 684-94.
  13. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012; 42(6): 563-70.
  14. Choi B, Schnall P, Dobson M, Yang H, Baker D, et al. Socioecological framework for research on work and obesity in diverse urban transit operators based on gender, race, and ethnicity. *Ann Occup Environ Med.* 2017; 29: 15.
  15. Coppin G. The anterior medial temporal lobes: Their role in food intake and body weight regulation. *Physiol Behav.* 2016; 167: 60-70.
  16. Horstmann A, Fenske WK, Hankir MK. Argument for a non-linear relationship between severity of human obesity and dopaminergic tone. *Obes Rev.* 2015 Oct; 16(10): 821-30.
  17. Horstmann A. It wasn't me; it was my brain—Obesity-associated characteristics of brain circuits governing decision-making. *Physiol Behav.* 2017; 176: 125-33.
  18. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(Suppl 5): 242S-249S.
  19. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444: 847-53.
  20. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.
  21. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2111-7.
  22. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2594-9.
  23. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3: 716-24.
  24. Campbell K, Foster-Schubert KE, Makar KW, Kratz M, Hagman D, et al. Gene expression changes in adipose tissue with diet- and/or exercise-induced weight loss. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013; 6(3): 217-31.
  25. Oñate B, Vilahur G, Camino S, Diez A, Ballesta C, et al. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics.* 2013; 14(625): 1-12.
  26. Gabrielson E, Berg K, Anbazhagan R. Functional genomics, gene arrays, and the future of pathology. *Mod Pathol.* 2001; 14(2): 1294-9.
  27. Pollack JR. A Perspective on DNA Microarrays in Pathology Research and Practice. *Am J Pathol.* 2007; 171(2): 375-85.
  28. Barquissau V, Ghandour RA, Ailhaud G, Klingenspor M, Langin D, Amri EZ, Pisani DF. Control of adipogenesis by oxylipins, GPCRs and PPARs. *Biochimie.* 2017; 136: 3-11.
  29. Poudyal H, Brown L. Stearoyl-CoA desaturase: a vital checkpoint in the development and progression of obesity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2011; 11(3): 217-31.
  30. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 880-890.
  31. MUSAAD S, Haynes EN. Biomarkers of Obesity and Subsequent Cardiovascular Events *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 98-114.
  32. Venner A, Lyon M, Doyle-Baker P. Leptin: A potential biomarker for childhood obesity? *Clinical Biochemistry.* 2006; 39(11): 1047-56.
  33. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003; 13(11): pp. 2498-504.
  34. Gerken T, Girard CA, Tung YC. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science.* 2007; 318(5855): 1469-72.
  35. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet.* 2010; 51(2): 193-7.
  36. Choy JS, Wei S, Lee JY, Tan S, Chu S, et al. DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity. J ethylation pattern of leptin promoter in rats. *J Physiol Biochem.Am Chem Soc.* 2010; 132: 1782-3.
  37. Plagemann A, Harder T, Brunn M. Hypothalamic pro-opiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol.* 2009; 587 (pt 20): 4963-76.
  38. Milagro FI, Campion J, Garcia-Diaz DF, Goyenechea E, Paternain L, et al. High fat diet-induced obesity modifies the m 2009; 65: 1-9.
  39. Hirotsu Y, Higashi C, Fukutomi T, Katsuoka F, Tsujita T, et al. Transcription factor NF-E2-related factor 1 impairs



- glucose metabolism in mice. *Genes to Cells*. 2014; 19: 650-65.
40. Berndt J, Kovacs P, Rushke K, Klöting N, Fasshauer M, et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50(7): 1472-80.
  41. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*. 2013; 2013: 139-239.
  42. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133494.
  43. El-Kadre L, Tinoco A. Interleukin-6 and obesity: the crosstalk between intestine, páncreas and liver. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(5): 564-8.
  44. Bressler J, Pankow J, Coresh J, Boerwinkle E. Interaction between the NOS3 gene and Obesity as a determinant of risk of type 2 Diabetes: The Atherosclerosis risk in communities study. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79466.
  45. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, Vilà L, Tafuro S, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012; 61(7): 1801-13.
  46. Grunnet L, Nilsson E, Ling C, Hansen T, Pedersen O, et al. Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Diabetes*. 2009; 58(10): 2402-08.
  47. Klöting N, Schleinitz D, Ruschke K, Berndt J, Fasshauer M, et al. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*. 2008; 51(4): 641-7.
  48. Melhorn S, Askren M, Chung W, Kratz M, Bosch T, Tyagi V et al. FTO genotype impacts food intake and corticolimbic activation. *Am J Clin Nutr*. 2018; 107(2): 145-54.
  49. Cyrus C, Ismail M, Chathoth S, Vatte C, Hasen M, Al Ali A. Analysis of the Impact of Common Polymorphisms of the FTO and MC4R Genes with the Risk of Severe Obesity in Saudi Arabian Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(3): 170-7.
  50. Fischer J, Kock L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 2009;458: 894-8.
  51. Walley A, Jacobson P, Falchi M, Bottolo L, Andersson J, et al. Differential co-expression analysis of obesity-associated networks in human subcutaneous adipose tissue. *Intl J Obes*. 2012; 36(1): 137-47.
  52. Hegele R. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2): 109-21.
  53. Owen O, Kalhan S, Hanson R. The key role of Anaplerosis and Cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem*. 2002; 277: 30409-12.
  54. Qatanani M, Lazar M. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & Development*. 2007; 21: 1443-55.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE LEIGH EN CINCO PACIENTES COLOMBIANOS

MILTON DAVID HERRERA<sup>1</sup>, EUGENIA ESPINOSA GARCÍA<sup>2</sup>,  
JOHANA MARÍA GUEVARA MORALES<sup>3</sup>, OLGA YANETH ECHEVERRI PEÑA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Neurología Pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Peditra. Neurólogo Peditra. Instituto Roosevelt. Hospital Militar Central.  
Profesor titular Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> Bacterióloga. Doctora en Ciencias Biológicas. Profesor Asistente.  
Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana.

<sup>4</sup> Bacterióloga. Doctora en Ciencias Biológicas. Profesor Asociado. Instituto de  
Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia: Olga Yaneth Echeverri Peña. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo.  
Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 # 43- 82 Edificio 53.  
Lab. 303 A. Bogotá, Colombia. oyecheve@javeriana.edu.co

Recibido: 8 de febrero de 2017    Aceptado: 29 de agosto de 2017

### Resumen

El síndrome de Leigh (SL) es una enfermedad neurodegenerativa, descrita como una encefalomielopatía necrotizante subaguda, y es una de las enfermedades de origen mitocondrial más frecuentes. El SL es causado por el déficit en la producción de energía, originada en defectos en los genes que codifican alguno de los complejos mitocondriales; el gen afectado puede ser de codificación tanto nuclear como mitocondrial, lo que explica que se encuentren diferentes mecanismos de herencia, incluyendo autosómica recesiva y herencia materna, lo que, a su vez, hace más difícil su diagnóstico molecular. Clínicamente se presenta con regresión del desarrollo cognitivo y pérdida de habilidades motoras con trastorno de movimiento, de rápida progresión. El diagnóstico se basa en la demostración bioquímica de la elevación del ácido láctico y de la relación lactato/piruvato, así como hallazgos en las neuroimágenes por resonancia magnética que muestran lesiones focales, bilaterales y simétricas en ganglios basales o tallo cerebral asociadas a leucoencefalopatía y atrofia cerebral. Se reportan cinco casos con diagnóstico clínico y bioquímico del SL que ejemplifican la variabilidad clínica y gravedad encontrada en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad neurodegenerativa; enfermedad mitocondrial; acidosis láctica; síndrome de Leigh.

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL DIAGNOSIS OF LEIGH SYNDROME IN FIVE COLOMBIAN PATIENTS

### Summary

Leigh syndrome (LS) is a neurodegenerative disease, described as a subacute necrotizing encephalomyelopathy and is one of the most frequent diseases of mitochondrial origin. LS is caused by a deficit in the energy production due to defects in the genes that encode some of the mitochondrial complexes. The affected gene can be due to either nuclear and/or mitochondrial coding, which explains why there are different ways of inheriting the disease, including

autosomal recessive and maternal inheritance, which makes its molecular diagnosis even more difficult. Clinically, LS is characterized by regression in cognitive development and motor abilities, as well as movement disorders of rapid progression. Its diagnosis is based on the biochemical demonstration of an increase in lactic acid and lactate / pyruvate ratio, as well as magnetic resonance neuroimaging findings showing focal, bilateral and symmetric lesions in basal ganglia or brainstem associated with leukoencephalopathy and cerebral atrophy. Five cases are reported with clinical and biochemical diagnosis of LS that exemplify the clinical variability and severity found in this group of patients.

**Keywords:** neurodegenerative disease; mitochondrial disease; lactic acidosis; Leigh syndrome.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO E BIOQUÍMICO DA SÍNDROME DE LEIGH EM CINCO PACIENTES COLOMBIANOS

### Resumo

A síndrome de Leigh (SL) é uma doença neurodegenerativa, descrita como uma encefalomiopatia necrotizante subaguda e é uma das doenças de origem mitocondrial mais frequente. A SL é causada pelo déficit na produção de energia originada em defeitos nos genes que codificam algum dos complexos mitocondriais; o gene afetado pode ser de codificação tanto nuclear como mitocondrial, o que explica que se encontrem diferentes mecanismos de herança, incluindo autossômica recessiva e herança materna, o que torna mais difícil seu diagnóstico molecular. Clinicamente se apresenta com regressão do desenvolvimento do desenvolvimento cognitivo e perda de habilidades motoras com transtorno de movimento, de rápida progressão. O diagnóstico se baseia na demonstração bioquímica da elevação do ácido láctico e da relação lactato/piruvato, assim como descobertas nas neuro imagens por ressonância magnética que mostram lesões focais, bilaterais e simétricas em gânglios basais ou talo cerebral associadas a leucoencefalopatia e atrofia cerebral. Reportam-se cinco casos com diagnóstico clínico e bioquímico da SL que exemplificam a variabilidade clínica e gravidade encontrada neste grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** doença neurodegenerativa; doença mitocondrial; acidose láctica; síndrome de Leigh.

### Introducción

El síndrome de Leigh (SL), descrito por primera vez en 1951 por el neuropatólogo británico Denis Leigh, se presenta con una incidencia hasta de 1 en 40 000 recién nacidos vivos, sin predilección por género o raza y puede alcanzar una frecuencia hasta de 1:2000 RN en ciertas poblaciones como en Canadá (1,2). El SL es una enfermedad de origen mitocondrial de etiología genética, que ocasiona alteración en la producción energética. Clínicamente se describe un cuadro de retraso del neurodesarrollo o regresión de inicio agudo, con pérdida de habilidades adquiridas, que se acompaña de síntomas de tallo como estrabismo, nistagmo o trastorno de la deglución o síntomas piramidales, ataxia o falla ventilatoria. Las imágenes de resonancia magnética cerebral (RMC) tienen un papel importante en el diagnóstico de SL, donde se evidencian lesiones a nivel gangliobasal y tallo cerebral, y se encuentra elevación del pico de lactato en estudios de resonancia magnética con espectroscopia (RMS) (3,4).

A continuación, reportamos cinco casos con diagnóstico clínico y bioquímico del SL que ejemplifican la variabilidad clínica y gravedad encontrada en este grupo de pacientes, así como el abordaje diagnóstico ante la dificultad de acceso a pruebas moleculares confirmatorias.

### Reporte de casos

#### *Paciente 1*

Adolescente femenina de 15 años producto del tercer embarazo a término, curso con alto riesgo por edad materna, padres no consanguíneos, con antecedentes de hermana fallecida a los 19 años con cuadro neurodegenerativo similar al cuadro clínico de la paciente, pero sin diagnóstico definitivo; no refiere antecedentes peri- o neonatales, al nacimiento normal, con adecuado peso y talla para la edad gestacional. Su neurodesarrollo fue normal hasta los 9 años; inicia con alteración en la marcha y debilidad en el hemicuerpo izquierdo, no hay otros antecedentes de importancia. Al momento de la valora-

ción paciente sin dismorfias, sin compromiso de pares craneanos, hiperreflexia músculo-tendinosa generalizada, clonus bilateral y debilidad en hemicuerpo derecho, marcha hemiparética, movimientos coreicos en mano derecha, resto de examen neurológico normal. Se realiza RMC con lesión a nivel de núcleo caudado y lenticular bilateral simétrico por lo cual se amplían estudios con CPK, LDH y TSH normal, ceruloplasmina y cobre en orina normal, ácidos orgánicos en orina normales; piruvato 0,175 (VR 0,030-0,100 mmol/l), lactato 0,659 mmol/l (VR [valor de referencia] 0,2-2,2 mmol/l) con una relación lactato/piruvato (L/P) 4.66 (VR- 0-25).

A los 11 años se realiza nueva RMC que evidencia compromiso del putamen bilateral a nivel mesencefálico y de los lóbulos frontales, aumento en la intensidad de la señal en T1 y T2 por lo que se realiza relación L/P en líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34,22 (VR 0-25). Se confirma SL con espectroscopia por resonancia magnética computarizada (RMC) que evidencia elevación del ácido láctico (en el núcleo caudado y putamen). Se inicia manejo con carnitina, coenzima Q10, biotina, complejo B y zinc. La última valoración se realiza a los 17 años, no se encuentra deterioro clínico ni imagenológico.

#### *Paciente 2*

Lactante mayor masculino, de 15 meses de edad, producto del cuarto embarazo de padres jóvenes no consanguíneos, sin antecedentes familiares, período perinatal normal, nacimiento con adecuado peso para la edad gestacional, desarrollo psicomotor normal hasta los 10 meses cuando presenta pérdida de habilidades adquiridas del lenguaje, hipotonía, pérdida del sostén cefálico, tronco y presencia de distonías.

En la valoración inicial no se observan facies dismórficas, no establece contacto con el examinador, no fija y no sigue con la mirada, se encuentra hipertensión generalizada, posición de opistótonos e hiperreflexia músculo tendinosa. Se realizan estudios complementarios con amonio normal y ácido láctico levemente elevado (dato numérico no registrado en la historia clínica), la RMC a los 14 meses presenta hiperintensidad en T2 en núcleos lenticulares, tálamos y compromiso parcial de núcleo caudado bilateral, lesiones de aumento de la intensidad de la señal en T2 en el tallo cerebral potenciales evocados visuales y auditivos normales. Se realiza estudio de ácido láctico sanguíneo 5,36 mmol/l (VR 0,2-2), piruvato: 0,17 mmol/l (VR 0,03-0,12), relación L/P: 31 (VR: 0-25). Se inicia manejo con coenzima Q10, L-carnitina,

y vitaminas: tiamina + riboflavina + vitamina B6 + folato+ vitamina B12 + biotina + ácido pantoténico.

A los 26 meses presenta convulsiones con adecuada respuesta a tratamiento con fenobarbital, continúa con posturas distónicas, sin mejoría en el desarrollo. El control de RMS demuestra compromiso de las regiones gangliobasal, talámica y pontomesencefálica con disminución de N-acetil-aspartato y presencia de doble pico de lactato.

#### *Paciente 3*

Escolar femenina de 10 años; sin antecedentes perinatales ni familiares; padres no consanguíneos; producto del segundo embarazo de curso normal; a término; sin antecedentes perinatales de importancia; peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento normales.

A los 2 años se evidencia aumento del tono muscular en forma progresiva y presencia de movimientos distónicos generalizados que fueron progresando hasta imposibilidad para la marcha, se acompaña de trastorno del lenguaje expresivo y discapacidad cognitiva leve. Al examen se encuentra con retardo pondoestatural, perímetro cefálico normal, palidez del disco óptico bilateral e hipertonía y distonía generalizadas. En los exámenes de laboratorio se registró elevación de lactato en plasma en valores entre 6 y 8 mmol/l (VR 0,2-2) y relación L/P: 33 (VR: 0-25). En la resonancia magnética cerebral (RMC) se evidencia lesiones hiperintensas en T2 en ganglios basales, putamen y núcleo caudado; en la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) se observa elevación del pico de ácido láctico en la región ganglio basal bilateral. El perfil de carnitinas, cromatografía de ácidos orgánicos en orina, ceruloplasmina, cobre sérico, potenciales evocados auditivos y visuales fueron normales. Se realizó estudio molecular para déficit de pantotenato kinasa que fue negativo. Se inicia manejo con L-carnitina, vitamina B 12, biotina, tiamina y coenzima Q.

El cuadro clínico ha sido de progresión lenta, dependiente para la marcha y actividades de la vida cotidiana. Se encuentra en manejo interdisciplinario con terapias integrales.

#### *Paciente 4*

Paciente femenino de 4 años, sin antecedentes familiares o perinatales; producto del primer embarazo de padres consanguíneos de curso normal, parto a término normal; a partir de los 12 meses de vida inicia regresión en

el desarrollo, con presencia de movimientos distónicos y coreicos asociados a pérdida de habilidades cognitivas y del lenguaje.

Se inician estudios con RMC con evidencia de lesiones hiperintensas en T2 en ganglios basales (núcleo caudado y putamen) y tallo cerebral; en líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta elevación de ácido láctico: 6 mmol/L (VR 0,2-2), con relación L/P: 28 (VR 0-25). Los potenciales visuales y auditivos fueron normales, lo mismo que la cromatografía de aminoácidos en orina y plasma. En el momento paciente con microcefalia, retardo pondoestatural, trastorno de deglución, retraso severo en el desarrollo psicomotor, palidez del disco óptico bilateral, hiperreflexia músculo tendinosa generalizada, con cuadriparesia espástica con movimientos distónicos y coreoatetósicos en las extremidades. La MRS evidencia aumento del pico de ácido láctico en ganglios basales y tallo cerebral. Se inició manejo con L-carnitina, multivitaminas y coenzima Q. Por presencia de trastorno de la deglución y broncoaspiraciones a repetición, se realizó gastrostomía; ha recibido manejo interdisciplinario con terapias integrales. El cuadro clínico ha sido progresivo e involutivo y el paciente es dependiente en todas las actividades de la vida cotidiana.

#### *Paciente 5*

Prescolar masculino de 3 años, consulta por presencia de crisis convulsivas de 6 meses de evolución y regresión en el neurodesarrollo desde esa época, con pérdida del sostén cefálico y de tronco, posturas distónicas generalizadas y pérdida del lenguaje. Producto del primer embarazo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares, con parto y período perinatal normal.

Durante el examen mostró pobre interacción con el examinador y pobre seguimiento visual y auditivo, se documenta hipertonía y distonía generalizadas, además mioclonías segmentarias con movimientos coreicos en las extremidades. Se realizan pruebas de ácido láctico en plasma: 4,316 mmol/l (VR 0,2-2), relación L/P en plasma 35 (VR: 0-25), ácido láctico en LCR 4,76 mmol/l (VR 0,2-2), gases arteriales: normales, cromatografía de aminoácidos en orina y plasma normal, cromatografía de ácidos orgánicos normal, neuroconducción y electromiografía en las 4 extremidades normales; potenciales visuales con integridad de la vía retino cortical, auditivos: sugestivo de disfunción neurosensorial de la vía auditiva bilateral, video telemetría con presencia de brotes lentos irregulares sin actividad paroxística. La RMC muestra hiperintensidades en ganglios basales bilaterales con

compromiso talámico parcial y extensión mesencefálica bilateral en la secuencia FLAIR y T2; en la MRS por resonancia magnética cerebral con presencia de aumento del pico del lactato en región ganglio-basal bilateral (núcleos putamen y caudado).

Muestra evolución desfavorable, requirió traqueotomía y gastrostomía, con movimientos distónicos generalizados y convulsiones de difícil control.

#### **Discusión**

Los casos presentados ilustran el amplio espectro clínico de la enfermedad con edades de presentación a partir de los 10 meses hasta los 15 años de vida. En la forma neonatal del SL, los síntomas son inespecíficos, suele presentarse con bajo peso para la edad gestacional, oligohidramnios, ventriculomegalia e incluso cardiomegalia; en ocasiones es posible encontrar en las neuroimágenes alteración en sustancia blanca (1). En la forma infantil, al igual que en la neonatal, los signos y síntomas iniciales son inespecíficos: episodios de vómito persistentes, hipotonía, falla del medro y retraso del neurodesarrollo, seguido de pérdida de las habilidades motoras y deterioro cognitivo de progresión variable; los cinco pacientes presentan deterioro cognitivo. Se pueden presentar otros síntomas neurológicos como espasticidad, distonía, convulsiones, ataxia, parálisis de pares craneanos, hipoacusia y disfagia (5,6). Teniendo en cuenta lo anterior, los cinco casos presentados corresponden a la forma infantil de la enfermedad y muestran el deterioro neurológico característico.

Se ha reportado hasta un 39% de los pacientes con SL cursan con epilepsia, con presentación clínica y gravedad variables, secundaria a la heterogeneidad genética (1). Dos de los casos presentados presentaron epilepsia, uno de ellos con adecuada respuesta al tratamiento, mientras en el otro las crisis son de difícil control. En contraste, las distonías se presentaron como síntoma preponderante en este grupo de pacientes.

En el transcurso de la enfermedad es frecuente que se presenten exacerbaciones agudas o descompensaciones, las cuales están asociadas a momentos de estrés metabólico como infecciones o complicaciones respiratorias, con mayor pérdida de las habilidades adquiridas y empeoramiento de síntomas como ataxia, debilidad muscular generalizada o en músculos respiratorios (9); luego de estas descompensaciones es raro recuperar el desarrollo previamente alcanzado y cuando se logran periodos de



**Tabla 1.** Resumen de los hallazgos clínicos y paraclínicos en los cinco pacientes

Características	Número de paciente				
	1	2	3	4	5
Edad	15 años	15 meses	10 años	4 años	3 años
Sexo	Fem.	Mas.	Fem.	Fem.	Mas.
Edad de inicio	9 años	10 meses	3 años	12 meses	30 meses
Consanguinidad de los padres	-	-	-	+	-
Antecedente familiar	+	-	-	-	-
Falla de medro		-	-	+	+
Compromiso motor	+	+	+	+	+
Compromiso cognitivo	+/-	+	+	+	+
Distonías	+	+	+	+	+
Epilepsia	-	+	-	-	+
Lesiones GB	+	+	+	+	+
Lesión tallo cerebral	+	+	-	+	
Leucoencefalopatía	+	-	-	-	-
Relación L/P en suero	Normal	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Relación L/P en LCR	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Presencia de pico de lactato en espectroscopia	+	+	+	+	+

estabilidad, estos tienen una duración variable (5,6). Dos de nuestros pacientes tienen una estabilidad clínica, otro ha progresado lentamente, otro presenta un cuadro desfavorable y otro ya se encuentra dependiente en todas sus actividades, lo que da un ejemplo de los estadios típicos de la enfermedad.

Aunque en los pacientes con SL (usualmente se ha descrito que cursan con compromiso multisistémico: síntomas cardíacos tales como cardiomiopatía hipertrófica, arritmias, alteraciones en la conducción; compromiso renal, hepatopatía, alteraciones hematológicas principalmente anemia y compromiso endocrinológico más frecuentemente diabetes y talla baja [5]), en los pacientes 3 y 4 se encontró retardo pondoestatural complicaciones descritas en la literatura. Los pacientes muestran hallazgos característicos en las neuroimágenes, lo que contribuye en gran medida al proceso diagnóstico (14,15) (tabla 1).

Bioquímicamente, la principal ayuda diagnóstica es la identificación de elevaciones del ácido láctico y su rela-

ción con piruvato en sangre y LCR. Estos metabolitos carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para considerarlos biomarcadores específicos de esta enfermedad, dado que hay varias causas fisiológicas y patológicas para su elevación, así como casos de pacientes en los cuales estos parámetros son normales (15-18). En los estudios realizados a los pacientes analizados, cuatro presentaron elevación de la relación L/P en plasma, con excepción del paciente 1, quien tuvo una relación normal en plasma y al realizarse el estudio en LCR presentó elevación significativa de ella, con lo que se pudo confirmar el diagnóstico inicial.

El diagnóstico confirmatorio de SL se realiza a través de la identificación de la mutación que lo causa. Hasta el momento se han descrito mutaciones en 60 genes, las cuales solo explican la mitad de los casos descritos. Estos genes son de origen tanto mitocondrial como nuclear y afectan principalmente el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), que lleva a cabo el proceso de producción energética a nivel mitocondrial (1,5,8,10,19). En

la tabla 2 se presentan las principales causas genéticas del SL y su frecuencia. En la actualidad, aunque las herramientas de diagnóstico molecular se pueden solicitar en Colombia, este examen no se procesa en el país, por lo que son de difícil accesibilidad, hecho que causa retrasos en el proceso diagnóstico. Adicionalmente, como toda herramienta diagnóstica, estas pruebas deben ser interpretadas en el contexto del paciente, los hallazgos de otros paraclínicos y los detalles técnicos de la realización de la prueba.

**Tabla 2.** Lesiones genéticas en la cadena respiratoria, asociadas con SL

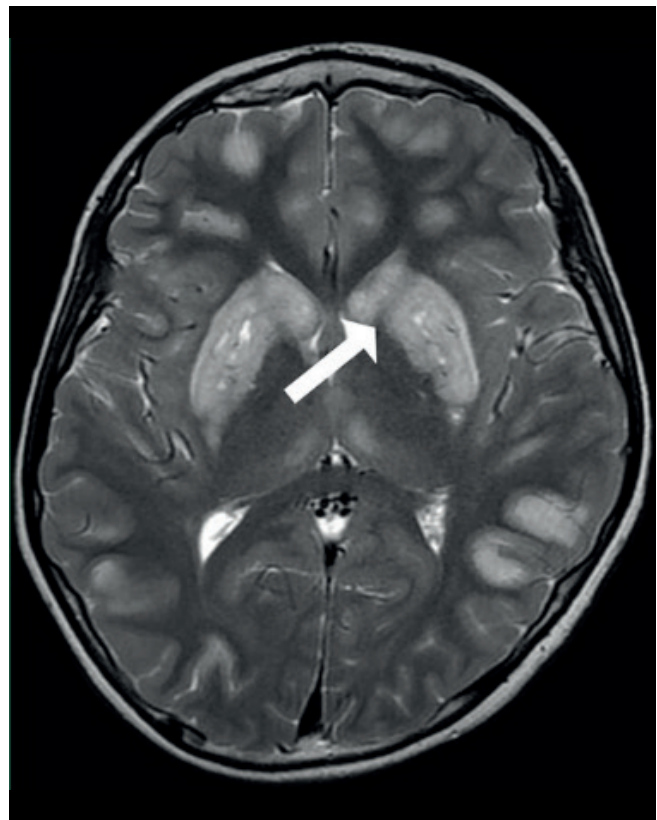
Defecto	Transmisión	Frecuencia
Complejo I	AR, M	++++
Complejo II	AR	+
Complejo IV	AR	+++
Complejo V	M, AR	++
tRNA	M	+
CoQ10	AR	+
PDHC	XR, AR	+++

AR: autosómico recesivo; M: materno; XR: ligado a cromosoma X; PDHC: complejo piruvato deshidrogenasa; CoQ10: coenzima Q10.

Los casos presentados cumplen los criterios de diagnóstico definidos por Rahman en 1996; que establecen al SL como una enfermedad neurodegenerativa con compromiso motor y cognitivo, con signos o síntomas de compromiso en tallo cerebral o ganglios basales, asociado a niveles elevados de lactato en plasma o LCR (los valores pueden ser normales en el 25% de los casos) y presencia de lesiones características en neuroimágenes por RMC o estudios anatomopatológicos (5,11,12). Los hallazgos en RMC se caracterizan por presencia de lesiones hiperintensas en T2 simétricas, bilaterales principalmente en ganglios basales o tallo cerebral más específicamente en sustancia nigra, núcleo rojo y en médula o presencia de lesiones hipodensas en ganglios basales en la TAC (1,6,14). No obstante, las lesiones se pueden presentar en otras áreas típicas, como cordón espinal, tálamo y cerebelo (5,13). A nivel de RMC es posible identificar lesiones en sustancia blanca, que son confluentes, simétricas y bilaterales, y en ocasiones pueden ser confundidas con una leucodistrofia; estos pacientes pueden presentar lesiones tipo accidente cerebro vascular, atrofia cortical o cerebelosa y compromiso simétrico en núcleos olivares y dentado (14). Estudios complementarios con MRS cerebral, como los realizados en los pacientes presentados,

permiten demostrar elevación de los picos de lactato tanto en tejido aparentemente normal como en parénquima afectado (4,15,16).

Todos los pacientes de este reporte presentaron compromiso imagenológico en ganglios basales y en uno de ellos se preservaron las estructuras en tallo cerebral (figura 1). El compromiso de sustancia blanca difusa de predominio frontal se presentó en uno de los pacientes en el que además se observó presencia del pico de lactato por espectroscopía en esta región y en los ganglios basales.



**Figura 1.** Imagen de RMC representativa del paciente 5. Imagen de resonancia magnética cerebral simple con corte axial con evidencia de lesiones hiperintensas a nivel de ganglios basales bilateral de forma simétrica.

La literatura reporta que en estos pacientes el pronóstico usualmente es malo, con alta mortalidad en los primeros dos años posteriores al diagnóstico, con falla ventilatoria como la principal causa, secundaria a disminución de la fuerza en músculos accesorios, lo que lleva a dificultad en el manejo de complicaciones respiratorias (1). Se han definido algunos factores de mal pronóstico entre los que se

encuentran el inicio temprano en menores de 6 meses, baja talla, epilepsia farmacorresistente, niveles elevados de lactato, identificación de causa genética e ingreso a unidad de cuidados intensivos (1). Llama la atención que los pacientes analizados tienen una evolución más larga de lo usual, lo que está de acuerdo con la presentación clínica descrita para pacientes cuyo inicio de la enfermedad es posterior a los 6 meses.

Solo uno de los pacientes tiene historia familiar de casos similares y otro es producto de una pareja consanguínea. Es importante recordar que el SL tiene un origen mitocondrial, con compromiso genético heterogéneo; se han descrito mutaciones en cerca de 60 genes y aun así, hasta el momento solo se explican la mitad de los casos descritos en estos estudios (1,5,6,10,11). Estos genes afectan el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), que lleva a cabo el proceso de producción energética mitocondrial (1,5,6,10,11). Actualmente no se cuenta con tratamiento curativo, no existe ninguna evidencia médica científica que soporte el uso de diferentes tipos de medicamentos; sin embargo, pueden utilizarse algunas estrategias para mejorar la calidad de vida y disminuir los síntomas de la enfermedad (17).

El tratamiento con complejo B es ampliamente utilizado, ya que actúa como cofactor del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa; el uso de biotina y tiamina ha demostrado mejoría de los síntomas en pacientes con enfermedades mitocondriales; sin embargo, en pacientes con SL la respuesta es variable y depende de la etiología genética (17). El uso de coenzima Q10 ha demostrado alguna utilidad en el manejo sintomático, aunque su respuesta varía dependiendo del genotipo (17). A partir de la coenzima Q10 se han producido algunos derivados como la idebenona y la quinona EPI-743 que presentan mejor ingreso a la mitocondria y aparentemente mejor respuesta a tratamiento, con algunos casos esporádicos de mejoría de la sintomatología (17). Los pacientes se encuentran en tratamiento con los medicamentos disponibles y, con excepción de los casos 4 y 5, se mantienen estables clínicamente. Los manejos con vitaminas del complejo B, coenzima Q10 o sus derivados pueden ayudar en algunos casos. Actualmente se han utilizado medicamentos como el benzofibrato, AICAR, resveratrol y ribosa de nicotinamida (5,6) que aumentan la biogénesis mitocondrial, y han demostrado alguna utilidad cuando la cadena respiratoria no se encuentra completamente inhibida.

En resumen, dos de los pacientes presentan cuadro clínico característico de la enfermedad iniciada antes de los 12 meses de vida, y los tres pacientes restantes presentan una forma de inicio tardía que es poco frecuente en esta patología. En uno de los pacientes se presentó retraso del neurodesarrollo con posterior regresión mientras que en los restantes presentaron un adecuado desarrollo con regresión de inicio súbito. Las distonías se presentaron como síntoma preponderante; a pesar de ser un hallazgo frecuentemente reportado, solo dos presentaron epilepsia asociada al SL.

La respuesta al tratamiento en nuestros pacientes ha sido variable, sin evidenciar franca mejoría de la enfermedad como se ha demostrado en otros estudios.

## Conclusión

El SL es una enfermedad neurodegenerativa catastrófica, multisistémica, con evidencia de importante heterogeneidad clínica y genética. La aproximación diagnóstica al SL, como a cualquier otra enfermedad metabólica, inicia desde la semiología clínica y se apoya en los hallazgos conseguidos a través de las diferentes herramientas disponibles bioquímica, imagenología y genética. En los casos presentados no ha sido posible realizar el análisis molecular, sin embargo, los hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos son compatibles con SL.

## Referencias

1. Ruhoy IS, Saneto RP. The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 2014; 7: 221-34.
2. Leigh PN, Al-Sarraj S, DiMauro S. Subacute necrotising encephalomyelopathy (Leigh's disease; Leigh syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(4): 363-5.
3. Shrikhande DY, Kalakoti P, Syed MMA, Ahya K, Singh G. A rare mitochondrial disorder: Leigh syndrome—a case report. *Ital J Pediatr.* 2010; 36(1): 62.
4. Lin DDM, Crawford TO, Barker PB. Proton MR Spectroscopy in the Diagnostic Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 1; 24(1): 33-41.
5. Gerards M, Sallevelt SCEH, Smeets HJM. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Mol Genet Metab.* 2016 Mar; 117(3): 300-12.
6. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink J a, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagno-

- sis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(3): 257-65.
7. Naess K, Freyer C, Bruhn H, Wibom R, Malm G, Nennesmo I, et al. MtDNA mutations are a common cause of severe disease phenotypes in children with Leigh syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(5): 484-90.
  8. Huntsman RJ, Sinclair DB, Bhargava R, Chan A. Atypical presentations of Leigh syndrome: a case series and review. *Pediatr Neurol*. 2005; 32(5): 334-40.
  9. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol*. 2008; 39(4): 223-35.
  10. Gerards M. Leigh syndrome: The genetic heterogeneity story continues. *Brain*. 2014; 137(11): 2872-3.
  11. Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, Paetau A. Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015; 74(6): 482-92.
  12. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 1996; 39(3): 343-51.
  13. Sonam K, Bindu PS, Gayathri N, Khan NA, Govindaraju C, Arvinda HR, et al. The "Double Panda" Sign in Leigh-Disease. *J Child Neurol*. 2013; 29(7): 980-2.
  14. Bindu PS, Taly AB, Sonam K, Govindaraju C, Arvinda HR, Gayathri N, et al. Bilateral hypertrophic olivary nucleus degeneration on magnetic resonance imaging in children with Leigh and Leigh-like syndrome. *Br J Radiol*. 2014; 87(1034): 1-8.
  15. Gropman AL. Neuroimaging in mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics*. 2013; 10(2): 273-85.
  16. Bonfante E, Koenig MK, Adejumo RB, Perinjelil V, Riascos RF. The neuroimaging of Leigh syndrome: case series and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 2016; 46(4): 443-51.
  17. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane database Syst Rev*. 2012; 4: CD004426.
  18. Ashrafi M, Ghofrani M, Ghojevand N. Leigh syndrome : Clinical and paraclinical study. *Acta Médica Iranica* 2002; 40(4): 236-40.

# TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES DE DOS CENTROS DE REFERENCIA EN BOGOTÁ, COLOMBIA

EUGENIA ESPINOSA<sup>1</sup>, PAOLA MERA<sup>2</sup>, DANIEL TOLEDO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Profesor titular universidad Militar nueva granada y universidad del Rosario,

<sup>2</sup> Servicio neurología infantil Hospital departamental de Nariño

<sup>3</sup> Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: [polyneuroped@gmail.com](mailto:polyneuroped@gmail.com)

Recibido: 2 de enero de 2017 Aceptado: 27 de junio de 2017

## Resumen

**Introducción.** Los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) presentan gran heterogeneidad en sus características comportamentales, cognitivas, médicas y psiquiátricas. En nuestro medio, no existe una descripción de tales variables. Si bien otros estudios han descrito un perfil clínico característico, es necesario conocer nuestra población blanco.

**Objetivo.** Caracterizar clínicamente los pacientes con diagnóstico de TEA de dos centros de referencia, en Bogotá.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo observacional y descriptivo de serie de casos documentados en historias clínicas de enero de 2010 a enero de 2014. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con TEA confirmada por diagnóstico, incluyendo datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, así como factores de riesgo descritos en la literatura en relación con la aparición de TEA; ayudas diagnósticas, comorbilidades y tratamiento.

**Resultados.** Ochenta y un casos cumplieron los criterios de inclusión. En la serie, se encontró predominio en el género masculino (94,1%), complicaciones perinatales (43%) y prematurez (7,6%). Las principales comorbilidades fueron trastornos conductuales (63%), epilepsia (23,5%) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (23%). Fue significativa la asociación entre epilepsia y discapacidad intelectual: 84% ( $p < 0,001$ ). La asociación con síndromes genéticos o errores innatos del metabolismo fue mínima en nuestra serie. Los estudios complementarios fueron normales en la mayoría de los casos.

**Conclusiones.** En nuestra serie predominó el autismo no sindrómico; la presentación clínica, el abordaje diagnóstico y terapéutico concuerdan con lo reportado en la literatura mundial. Los elementos clínicos constituyen la principal herramienta diagnóstica, el manejo conductual es el pilar de tratamiento. Estudios analíticos enfocados hacia las variables más significativas, permitirán la creación de estrategias terapéuticas dirigidas a nuestra población.

**Palabras clave:** autismo; comorbilidades; comportamiento infantil; factores de riesgo para autismo; trastornos del neurodesarrollo; trastornos pervasivos del desarrollo.



## **AUTISM SPECTRUM DISORDER: CLINICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS AT TWO REFERENCE CENTERS IN BOGOTÁ, COLOMBIA**

### **Summary**

**Introduction:** Patients with autism spectrum disorders (ASD) present great heterogeneity in their behavioral, cognitive, medical and psychiatric characteristics. In our environment, there is no description of such variables. Even though other studies have described a characteristic clinical profile, it is necessary to know our white population.

**Objective:** Clinically characterize patients diagnosed with ASD at two reference centers in Bogotá.

**Patients and methods:** Retrospective, observational and descriptive study of a series of cases documented in medical records from January 2010 to January 2014. The clinical histories of all patients with a confirmed diagnosis of ASD were reviewed, including sociodemographic data, personal and family history, as well as risk factors described in the literature in relation to the occurrence of ASD; diagnostic aids, comorbidities, and treatment.

**Results:** Eighty-one cases met the inclusion criteria. In the series, predominance was found in the male gender (94.1%), perinatal complications (43%) and prematurity (7.6%). The main comorbidities were behavioral disorders (63%), epilepsy (23.5%) and attention deficit hyperactivity disorder (23%). The association between epilepsy and intellectual disability was significant at 84% ( $p < 0.001$ ). The association with genetic syndromes or inborn errors of metabolism was minimal in our series. Complementary studies were normal in most cases.

**Conclusions:** In our series, non-syndromic autism predominated; the clinical presentation, the diagnostic and therapeutic approach all agree with what is reported in the world literature. The clinical elements constitute the main diagnostic tool, and behavioral management is the pillar of treatment. Analytical studies focused on the most significant variables will allow for the creation of therapeutic strategies aimed at our population.

**Keywords:** autism; comorbidities; child behavior; risk factors for autism; neurodevelopmental disorders; pervasive development disorders.

## **TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES DE DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM BOGOTÁ, COLÔMBIA**

### **Resumo**

**Introdução.** Os pacientes com transtornos do espectro autista (TEA) apresentam grande heterogeneidade em suas características comportamentais, cognitivas, médicas e psiquiátricas. Em nosso meio, não existe uma descrição de tais variáveis. Se bem que outros estudos têm descrito um perfil clínico característico, é necessário conhecer nossa população alvo.

**Objetivo.** Caracterizar clinicamente os pacientes com diagnóstico de TEA de dois centros de referência em Bogotá.

**Pacientes e Métodos.** Estudo retrospectivo observacional e descritivo de série de casos documentados em histórias clínicas de janeiro de 2010 a janeiro de 2014. Revisaram-se as histórias clínicas de todos os pacientes com TEA con-

firmada por diagnóstico, incluyendo datos sócio demográficos, antecedentes pessoais e familiares, assim como factores de risco descritos na literatura em relação com a aparição de TEA; ajudas diagnósticas, co-morbilidades e tratamento.

**Resultados.** Oitenta e um casos cumpriram os critérios de inclusão. Na série, se encontrou predominio no gênero masculino (94,1%), complicaciones perinatais (43%) e prematuridade (7,6%). As principais co-morbilidades foram transtornos de conduta (63%), epilepsia (23,5%) e transtorno por déficit de atenção e hiperatividade (23%). Foi significativa a associação entre epilepsia e incapacidade intelectual: 84% ( $p < 0,001$ ). A associação com síndromes genéticas ou erros inatos do metabolismo foi mínima em nossa série. Os estudos complementares foram normais na maioria dos casos.

**Conclusões.** Em nossa série predominou o autismo não síndrômico; a apresentação clínica, a abordagem diagnóstica e terapêutica concordam com a informação reportada na literatura mundial. Os elementos clínicos constituem a principal ferramenta diagnóstica, o manejo da conduta é o pilar de tratamento. Estudos analíticos enfocados às variáveis mais significativas permitirão a criação de estratégias terapêuticas dirigidas a nossa população.

**Palavras-chave:** autismo; co-morbilidades; comportamento infantil; factores de risco para autismo; transtornos do neuro desenvolvimento; transtornos invasivos do desenvolvimento.

## Introducción

Los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) presentan una importante heterogeneidad en sus características comportamentales, cognitivas, médicas y psiquiátricas (1,2); en el contexto colombiano no existe una descripción de tales eventos, por esta razón, aunque otros estudios ya han mostrado un perfil clínico de estos pacientes, es necesario conocer nuestra población blanco y obtener una visión inicial de la situación del paciente con TEA que acude al Hospital Militar Central (HMC) y al Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt (IOIR), en Bogotá, Colombia. Según lo reportado en la literatura actual, el alcance de las intervenciones terapéuticas con impacto real en el curso de la enfermedad se encuentra aún en desarrollo (3-5). Este estudio pretende generar una base de la que partirán otros estudios analíticos encaminados al desarrollo de estrategias terapéuticas capaces de responder a las circunstancias particulares de nuestra población.

## Generalidades de los trastornos del espectro autista

Los TEA fueron descritos por primera vez en 1940 por Kanner y Asperger (6,7), quienes reportaron de manera independiente sus respectivos grupos de pacientes con los criterios clínicos que siguen vigentes: presencia de intereses y comportamientos restringidos y repetitivos, dificultades con la reciprocidad socioemocional y alteraciones en la comunicación verbal y no verbal (1,2,8,9);

estas deficiencias corresponden a los síntomas cardinales del autismo y en el Manual de enfermedades mentales IV (DSM4 por sus siglas en inglés), se consideran criterios diagnósticos siempre que sean persistentes en el tiempo y tengan impacto clínico en la vida del paciente (2,9).

Ante varios esfuerzos por clasificar tales desórdenes, en el DSM4, versión revisada en el 2000, se indicaron 5 posibles diagnósticos dentro del espectro de trastorno pervasivo del desarrollo (2): trastorno autista; síndrome de Asperger; trastorno desintegrativo de la infancia; síndrome de Rett y trastorno pervasivo del desarrollo no especificado, también llamado autismo atípico (2). La quinta edición del Manual de enfermedades mentales (DSM5), si bien conserva los parámetros clásicos mencionados, propone cambios en la manera de agrupar los criterios diagnósticos. Según el manual, en un único ítem A, se encuentran las dificultades en interacción social y las de comunicación (criterios separados en DSM4); considera además que puede realizarse un diagnóstico a una edad más tardía que la indicada en DSM4, según el cual, los síntomas deben haber iniciado antes de los tres años (2) e indica que se deben tener en cuenta las manifestaciones clínicas presentes en el momento de la consulta y las informadas en los antecedentes del paciente (8,9).

El DSM5, además, agrega una clasificación por gravedad de los síntomas, dada por el grado de discapacidad y requerimiento de soporte del paciente (8,9). Los pacientes con trastorno generalizado del desarrollo, autismo y síndrome de Asperger se unifican dentro del grupo de

TEA y, según el manual, se denominarán así siempre que hayan sido diagnosticados adecuadamente con los criterios del DSM4 (8). Cuando existe TEA asociado a una comorbilidad genética o médica, el DSM5 indica registrar el TEA asociado, nombre de la afección, trastorno o factor que produce tal condición: en el caso de Síndrome de Rett, existe un TEA asociado a síndrome de Rett. La tabla 1 resume los criterios diagnósticos de DSM5.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de TEA, según el DSM5\*.

<p>A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifiestas por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional.</li> <li>2. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social.</li> <li>3. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones sociales.</li> </ol>
<p>B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos.</li> <li>2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal.</li> <li>3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés.</li> <li>4. Hiper- o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno.</li> </ol>
<p>C. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo.</p>
<p>D. Los síntomas causan un deterioro significativo clínicamente en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.</p>
<p>E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. Si hay comorbilidad con discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.</p>

\* La gravedad se clasifica en niveles y se basa en deterioro de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos: Nivel 1: requiere apoyo. Nivel 2: requiere apoyo sustancial. Nivel 3: requiere apoyo muy sustancial.

Ante la modificación de los criterios diagnósticos, establecer una prevalencia real se ha convertido en un reto (10,11); revisiones de estudios realizados en Canadá, USA, Japón, Alemania y Francia, estiman una prevalencia de 10-27,2 en 10 mil niños con edades entre los 3-10 años (12-14). Estas cifras varían, algunos autores han encontrado prevalencias de 1-10 por cada 10000, dependiendo de los métodos y diseños de estudio (5,13-15). Otros estudios, realizados a través del Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM), han mostrado un aumento del 78% en la prevalencia, comparando estudios de 2002, en los que se encuentra prevalencia de 6,4, por cada 1000 niños, frente a estudios de 2006, en los que la prevalencia es de 9,0 también por cada 1000 (13). En contraste, en Colombia no hay datos epidemiológicos reportados (16).

En relación con el género, Kanner y Asperger observaron que se trataba de un desorden casi exclusivo de los varones (6,7), lo que se confirma con estudios que reportan una frecuencia cuatro veces menor en mujeres (11). Según datos emitidos por el American College of Medical Genetics, se presenta con mayor frecuencia entre hermanos. Por su parte, las Guías prácticas de Genómica sugieren que cuando hay diagnóstico de autismo típico en una mujer, la probabilidad de que otro hermano lo padezca aumenta a un 7,0%; si en cambio el afectado es un varón, esta cifra será de un 4% (17). Finalmente, el riesgo de TEA puede alcanzar un 30% cuando hay dos o más niños afectados en la misma familia (12,17).

En relación con los factores de riesgo, se han propuesto múltiples condiciones, tales como edad y nivel educativo parental (12,18). Se ha reportado que la edad parental puede ser un factor causal independiente, que incrementa el riesgo por cada 10 años que la edad paterna y materna aumenten (12,18). El nivel educativo parental puede influir, pero esta asociación aún no está bien determinada (5,12); la privación ambiental puede agravar la severidad de un TEA subyacente, más que ser el factor causal (5). El diagnóstico de TEA en padres de niños afectados puede ser posible hasta en un 15% (19), se ha encontrado que muchos de los padres de estos niños tienen una capacidad de respuesta e interacción social deficiente con respecto a padres de niños sanos (19,20).

La prematuridad, las gestaciones múltiples y el bajo peso al nacer son factores fuertemente asociados con el desarrollo tardío de autismo (12, 21,22). La exposición prenatal

a rubeola congénita se ha encontrado en el 0,75% de pacientes con TEA (12,23). También se ha reportado como factor de riesgo la ingesta durante la gestación de fármacos como ácido valproico, etanol, talidomida, misoprostol y tabaco (21,24-26).

La existencia de comorbilidades asociadas es una condición frecuente (12), se encuentran reportados trastornos neuropsiquiátricos como TDAH, desórdenes de ansiedad, problemas conductuales, depresión, retraso del neurodesarrollo y discapacidad intelectual.

Se ha descrito asociación con síndromes genéticos como X frágil, neurofibromatosis y esclerosis tuberosa entre otros. Sin embargo, lo usual es que se trate de una entidad no sindrómica (1,12).

La comorbilidad con epilepsia varía del 6% al 30% y será más frecuente cuando se acompaña de discapacidad intelectual (IQ<70), con cifras de 21,5-70% (27,28,29). Las comorbilidades psiquiátricas y neurológicas son más prevalentes y severas en el género femenino (12,29,30).

Otro aspecto relevante es la amplia discusión del modelo etiológico, del cual existen múltiples teorías: origen genético, ambiental, noxa perinatal, infecciones prenatales exposición prenatal a fármacos y tóxicos y exposición a vacunas; ninguna de estas alternativas ha sido probada de manera concluyente. En cuanto al modelo fisiopatológico, se han planteado las teorías de neuronas en espejo, de la mente, alteración funcional de neurotransmisores y alteraciones estructurales en el cerebro social; sin llegar tampoco a una conclusión definitiva (31-39).

Las anomalías en genes o cromosomas pueden representar el 10-41% de los pacientes con autismo, dependiendo del diseño del estudio (1,17,40); existen escasas alteraciones cromosómicas claramente asociadas a TEA, entre ellas el síndrome Angelman, el síndrome de Williams (duplicación 7q11.23), duplicación o delección 16p11.2 (40). Se puede encontrar en trastornos monogénicos (17,40): neurofibromatosis tipo 1 en un 0,3% y esclerosis tuberosa en un 45%. El síndrome de cromosoma X frágil constituye el 2,7% de niños con autismo (40).

En el presente estudio se tuvieron en cuenta los factores de riesgo y modelos etiológicos anotados, así como la descripción de otras comorbilidades reportadas en la literatura, tales como síntomas gastrointestinales, trastor-

nos del sueño, problemas alimentarios, dificultades con autocuidado, trastornos de conducta y ansiedad (41-45).

En la actualidad, el diagnóstico sigue siendo netamente clínico y se realiza con el cumplimiento de los criterios descritos (1-3,9). Además, existen instrumentos complementarios dirigidos a evaluar y objetivar la sospecha diagnóstica, pero todos requieren profesionales con amplia experiencia en la aplicación e interpretación de resultados (46,47).

El manejo terapéutico continúa siendo de apoyo y las principales intervenciones terapéuticas reportadas tienen su fundamento en el área conductual, con el fin de mejorar la comunicación e integración del individuo en sociedad (3,48-51). Las guías internacionales recomiendan no intentar modular los síntomas nucleares del TEA mediante tratamientos con antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivantes o dietas restrictivas (libres de gluten, cafeína y caseína) (3,17). La evidencia señala que aún no existen tratamientos farmacológicos convencionales ni terapias alternativas que sean curativas (3, 48-51).

## Metodología

Estudio retrospectivo descriptivo de serie de casos de pacientes con diagnóstico de TEA. De la base de datos de pacientes con diagnóstico de TEA atendidos en la consulta ambulatoria de Neuropediatría y Psiquiatría Infantil del HMC y el IOIR, se obtuvo un total de 130 historias clínicas, cuyo seguimiento corroboró el diagnóstico de autismo por los propios tratantes o la junta de observación de autismo. Del análisis de las 130 historias clínicas, se concluyó que 81 pacientes podían ingresar al protocolo, pues cumplían con todos los criterios de inclusión; la exclusión de los otros 49 pacientes obedeció a que, si bien cumplían los criterios diagnósticos, en las respectivas historias clínicas no estaba registrada gran parte de los datos requeridos en el instrumento de recolección de información ni el seguimiento que habían tenido.

La base de datos se construyó a partir de la información consignada en las historias clínicas, las cuales se ubicaron por número de identificación para proteger la identidad de los pacientes. Se extrajeron datos demográficos, historia perinatal, comorbilidades, antecedentes personales, familiares y tratamientos recibidos. Dado que no se hizo intervención directa con ningún paciente y se protegió su identidad, no se exige consentimiento informado, debido a que la Resolución N° 8430 de 1993 de ministerio de protección social de Colombia lo permite en tales ca-

sos. Además, la investigación contó con la aprobación del Comité de Ética del HMC y el IOIR y los resultados fueron llevados a estadística para realizar una descripción de los hallazgos y hacer correlación con lo hallado en la literatura.

Los Criterios de inclusión fueron pacientes con TEA que asistieron a consulta de Neurología Pediátrica de enero de 2010 a enero de 2014 en el HMC y el IOIR. El diagnóstico fue realizado por los servicios de Neurología Pediátrica, Psiquiatría Infantil o la Junta de TEA en el IOIR y cumplen los criterios diagnósticos establecidos por los DSM 4 y 5.

Dentro de los Criterios de exclusión, se encuentran síndromes genéticos identificados que cursen con elementos autistas y no con TEA bien definido por los criterios establecidos; pacientes cuyas alteraciones en su nivel de comunicación pueden explicarse por padecer condiciones tales como parálisis cerebral o discapacidad intelectual grave. Se excluyó de la investigación aquellas historias clínicas en las que no se encontró concordancia con los criterios diagnósticos establecidos por los DSM 4 y 5 o en las que la información era insuficiente.

Para el análisis de datos, se emplearon medidas de tendencia central en variables de tipo numérico; para las variables categóricas se describen tablas de frecuencias y porcentajes absolutos y validados. Para los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (v 23.0) licenciado por la UMNG.

## Resultados

Se obtuvo una población total de 81 niños (N=81), de los cuales 8,6% fueron de género femenino y 91,4% masculino; en un rango de edades entre los 2 y los 19 años, con una media de edad de 7,6 años al momento de la consulta. La mayoría de las familias procedían de Bogotá y en menor frecuencia de ciudades y municipios aledaños.

En cuanto a antecedentes familiares, la media de edad de la madre al momento del parto fue de 28 años, con un rango de 15-46 años y la del padre de 32,4 años, con un rango de edades de 21-55 años. El 23,5% de los casos tenía algún familiar afectado con diferentes enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, depresión, trastorno afectivo bipolar, entre otros). Sin embargo, no hubo predominio de ninguna entidad en particular; en el 6,2%

se encontró un familiar afectado con TEA o un hermano en el 9,9%. El porcentaje de consanguinidad parental fue 1,2%. Finalmente, el 29% no tenía reportado este dato en la historia clínica.

El 5% de los casos fueron embarazos gemelares. No se reportaron casos STORCH, ni exposición a tóxicos ingeridos en periodo perinatal. El 43% de las madres presentó algún tipo complicación en el periodo perinatal: preeclampsia en 1,2%, anormalidades placentarias 2,5%, e infección de las vías urinarias o corioamnionitis en un 2,5%. Se documentó sufrimiento fetal agudo en 9,9% de los pacientes. La mediana de la edad gestacional al momento del parto fue de 38 semanas, el porcentaje de prematuros en toda la serie fue 8,6%: moderados-tardíos 4,9% y muy prematuros de 2,7%, no se encontró en esta serie prematuros extremos, de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El APGAR a los 5 minutos fue mayor de 6 en el 80,2% de los casos, de esta serie el 6,2% requirió ventilación mecánica durante el periodo neonatal.

El peso al nacer presentó una distribución normal con una media de 3027 gramos, con peso mínimo reportado de 850 gramos y máximo de 4250 gramos. El 2,5% presentó restricción del crecimiento intrauterino de causa no determinada.

La media de edad a la que los niños acudieron a su primera consulta con neurología infantil fue de 7 años; la edad a la que se hizo el diagnóstico de TEA fue en promedio 5 años.

El neurodesarrollo fue adecuado en el 42% de pacientes durante el primer año de vida; en el segundo año el 75% ya presentaban alteraciones, de los cuales el 51% presentaba compromiso mixto del desarrollo; 11% alteraciones exclusivamente motoras y un 22% confinado al área del lenguaje. En el tercer año el perfil de TEA estaba bien establecido en el 82% de los casos, de los cuales el compromiso limitado al área del lenguaje ascendió a un 50%, compromiso mixto baja a 33% y no se registran trastornos exclusivamente motores.

El lenguaje fue verbal en 49%, pero con un contenido no evaluable en un 76,5% de ellos. El nivel de compromiso en habilidad social, según lo establecido por el DSM5, fue severo en 39,5%, moderado 34,6% y leve en 19,8%.



Se realizó resonancia magnética cerebral en el 44,4% de pacientes, de estos el 86% fueron normales.

Los potenciales evocados auditivos fueron realizados en el 34,6% y fueron anormales en el 1,2%. El electroencefalograma se realizó en 28% de niños, con resultados de anormalidad en 9,9%.

La comorbilidad con epilepsia estuvo presente en 23,5% de los pacientes y un 4,9% requirió terapia múltiple para el control de las crisis debido a la refractariedad.

La coexistencia de epilepsia y TDAH ocurrió en el 6,2%. El TDAH como comorbilidad aislada se presentó en un 23,5%. Los manejos instaurados para el TDAH fueron conductuales en un 19% y farmacológico en 9,9% (methylfenidato). Un 43% de pacientes presentó comorbilidad con trastornos de ansiedad. Los trastornos conductuales se presentaron en 63% de la serie, de ellos un 68% recibió manejo con risperidona solamente. Los restantes requirieron combinaciones de risperidona e inhibidores de recaptación de serotonina, olanzapina, aripiprazol o haloperidol.

Se encontró discapacidad intelectual en el 79% de los casos, de estos un 64% tenía compromiso verbal importante que no permitió realizar pruebas de coeficiente intelectual convencionales. Además, vale tener en cuenta que las pruebas de evaluación intelectual no verbal no estaban disponibles en todos los sitios de donde los pacientes venían remitidos, pues no es un acto de rutina realizarlos en nuestro país, por esta razón este elemento no se incluyó en el estudio.

La toma de cariotipo había sido reportada en 16 casos de nuestra serie (19,7%), de los cuales 3 fueron anormales (3,7%). La coexistencia con un síndrome genético (dos casos de X frágil, uno con Angelman, uno con delección de 22q11 y uno con cromosoma 22 en anillo) correspondió al 12% de la serie, pero no se encontró registros de cuáles fueron las pruebas confirmatorias de los casos. En cuanto a errores innatos del metabolismo, se documentó un caso de fenilcetonuria y otro de aciduria glutárica, confirmados por clínica y pruebas cualitativas y cuantitativas de aminoácidos y ácidos orgánicos. Estos casos representan el 2,5% de la serie. El autismo no síndromico fue predominante en nuestro estudio.

Los datos sobre hábitos alimentarios aparecieron registrados en el 60% de los pacientes, un 17% reportó rigi-

dez e inflexibilidad ante introducción de alimentos nuevos y marcada selectividad. Los trastornos de sueño estuvieron presentes en un 19% de la serie y consistieron en escasas horas de sueño y dificultades para su conciliación. Tales casos fueron tratados con higiene del sueño (50%), melatonina (25%) y antihistamínicos (18%).

La mayoría de los pacientes requería algún grado de soporte en su autocuidado (70%), especialmente por mal uso de los elementos de aseo. El manejo terapéutico, en la mayoría de los pacientes (80%) consistió en terapia conductual (terapias integrales: ocupacional, lenguaje, psicología y física cuando había alteraciones motoras), un 8% recibió terapia ABA y el 3,7% admitió haber intentado al menos una terapia alternativa como restricción de gluten, uso de animales, hidroterapia o musicoterapia. La falta de continuidad en el tratamiento integral se observó en el 72% de las historias clínicas.

## Discusión

En este estudio se han descrito las principales características encontradas en cuanto a factores de riesgo, comorbilidades y tratamientos relacionados con los TEA en dos centros de remisión de la ciudad de Bogotá; la mayoría de los datos corresponde con lo revisado en la literatura médica. Se observó mayor prevalencia en varones, con una proporción de 8 hombres por cada niña afectada con la patología.

Debe tenerse en cuenta que el tamaño de la muestra es moderado y que los centros donde se realiza el estudio son de referencia, donde son predominantes los casos más complejos, hechos que podrían afectar estas cifras.

El rango de edad al momento de la consulta fue de 2 a 19 años; si bien los pacientes de mayor edad venían con seguimiento de instituciones de menor complejidad, este dato debe incentivar la educación que se provee al personal de salud, para captar pacientes con síntomas de alarma tan tempranos como los del primer año de vida.

En la literatura mundial, la edad parental aparece como un factor asociado a la aparición de autismo y en estudios recientes ha cobrado importancia la edad paterna avanzada (12,18). En nuestro estudio la edad materna tuvo un promedio de 28 años, siendo la máxima 45 años y mínima de 15. La edad paterna máxima fue de 55 años, con un promedio de 32 años, acorde con lo reportado (12,18).

Se ha comentado que los TEA seguramente tienen una base genética (12,17,40), en nuestro estudio fue baja la proporción de consanguinidad parental. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este dato no estaba reportado en un porcentaje importante de las historias clínicas, hecho que podría modificar los resultados. Un 6,6% de pacientes tenía algún familiar afectado con TEA y un 9,0% un hermano. Estas cifras son similares a las probabilidades reportadas en la literatura mundial. Se encontraron solo dos casos de fragilidad del cromosoma X, un caso de síndrome de Angelman, del 22q11 y cromosoma 22 en anillo; dado que la asociación a un síndrome genético o a un error innato del metabolismo fue baja, el único paraclínico obligatorio para el TEA sería determinar fragilidad de cromosoma X o alteraciones en gen MECP2 solo si la presentación clínica lo amerita, tal como lo sugiere la literatura actual (17,40).

Sigue siendo un tema de investigación importante la forma en que interactúan los factores genéticos y epigenéticos para originar los TEA (17,40). En nuestra serie los factores ambientales estuvieron presentes en casi la mitad de los pacientes: un 43% presentaron alguna complicación perinatal, pero ninguna de ellas con una cifra tan significativa que implique causalidad; se documentó prematuridad en un 8,6% de la serie, la literatura reporta que la asociación a este factor de riesgo es cada vez más sólida (12,21,22). No se encontró una relación clara con las gestaciones múltiples como lo han reportado otros estudios (12,21,22). La literatura informa sobre exposición a rubeola congénita o fármacos tóxicos ingeridos por la madre durante la gestación (12,21,23), en este estudio no se evidenció la relación de infección perinatal ni exposición a tóxicos.

Un pequeño número de pacientes presentó baja puntuación APGAR, recuperado en todos los casos; sin requerir hospitalizaciones ni intervenciones agresivas en el periodo neonatal.

Los antecedentes neuropsiquiátricos estuvieron presentes en un número importante de familiares de afectados, pero no hubo predominio de ninguna entidad en particular; cabe anotar que, en nuestro medio, no es un acto de rutina interrogar por síntomas de deficiente interacción social en padres, los cuales pueden estar presentes en un número significativo de padres de afectados con autismo (19,20).

El comportamiento del neurodesarrollo fue llamativo en esta serie de casos; un buen número de pacientes

presentaba desarrollo motor y cognitivo adecuado para la edad en el primer año. A partir de esta etapa, en la mayoría de las historias se reporta un estancamiento en los hitos motores e incluso regresión en hitos del lenguaje, hallazgos que ya han sido reportados en la literatura (1,2,9). Los pacientes que presentaban un compromiso mixto (lenguaje y motor) desde el inicio de su seguimiento, reportaron en sus historias clínicas una normalización de los hitos motores gruesos después de los 36 meses, no obstante, las habilidades del lenguaje y desempeño social siguieron comprometidas, y todos los criterios diagnósticos de TEA afloraron hasta el momento de su consulta. Vale aclarar que la literatura ha descrito este tipo de evolución (1).

No se encontró correlación entre los hallazgos anormales en las imágenes de resonancia magnética cerebral y aparición de TEA. Se debe anotar que a menos de la mitad de la serie se le realizó este estudio y, de ellos, un número casi despreciable tuvo hallazgos anormales, sin embargo, ya otros estudios han evidenciado la baja prevalencia de anomalías en las neuroimágenes en pacientes con TEA y asimetrías no significativas que pueden estar en pacientes sanos (52).

La comorbilidad de TEA con epilepsia está reportada en cerca de 30% de casos (28,29), en nuestra serie un 23% presentó esta comorbilidad, la mayoría con adecuada respuesta a monoterapia. En cuanto a la relación entre aparición de epilepsia, discapacidad intelectual y autismo, con las pruebas de chi cuadrado, se encontró una asociación estadísticamente significativa en nuestro estudio ( $p=0,001$ ).

Se ha descrito una asociación importante entre autismo, epilepsia y TDAH en comorbilidad (28,29), sin embargo, esta relación no tuvo relevancia estadística en el presente estudio.

En nuestra serie los trastornos de ansiedad fueron muy prevalentes, tal como reporta la literatura (42-45); los trastornos conductuales que cursan con auto- y hetero-agresión se presentaron de manera notable (63%) y se ha usado risperidona como manejo de primera línea. Es limitado el número de casos en que se logra control adecuado con manejo conductual aislado y otros medicamentos moduladores como anticonvulsivantes a dosis bajas, inhibidores de recaptación de serotonina, haloperidol o aripiprazol; estos últimos, se han usado en una muy baja proporción de pacientes (48-51).

Se han descrito también alteraciones en patrones alimentarios en un pequeño porcentaje de esta serie, tales como selectividad y rechazo a ciertas texturas; es posible que la cifra obtenida sea más alta, ya que un 40% de pacientes no tenía datos registrados al respecto.

Los trastornos del sueño por dificultades de conciliación y ciclos cortos tienen una prevalencia importante en este grupo y la primera línea de manejo es la higiene del sueño y melatonina en concordancia con lo reportado por otros estudios (3,42-45). El autocuidado y la independencia de estos pacientes para sus labores cotidianas están comprometidos casi en todos los casos en diferentes grados de gravedad.

Siguiendo los lineamientos de las guías internacionales (48-51), las intervenciones terapéuticas encontradas en la mayoría de las historias clínicas consistieron en el manejo conductual interdisciplinario: psicología, terapia del lenguaje, ocupacional y física cuando el caso lo requiere. En un número menor de pacientes se describe específicamente la terapia ABA. Un factor que resulta preocupante es que en la mayoría de los casos no existe una continuidad en el tratamiento debido a problemas del sistema de salud; los pocos casos en que las intervenciones se han garantizado de manera continua corresponden a pacientes del hospital Militar Central, donde las fuerzas militares garantizan planes terapéuticos que se renuevan cada año bajo la directriz del especialista tratante.

Dentro de las limitaciones del estudio, podemos describir que se trata de un estudio exploratorio, sin una hipótesis previa; los resultados, aunque en parte han sido similares a la literatura, no se pueden extrapolar a la población pediátrica en general. Se requieren estudios con intervención directa con el paciente y cuidadores, que permita valorar la funcionalidad del niño, detallar más el tratamiento que recibe y la evolución percibida por los padres ante las intervenciones terapéuticas instauradas.

### Conclusiones y recomendaciones

Los TEA cursan con gran heterogeneidad en su presentación clínica, los múltiples factores ambientales y comorbilidades asociados hacen que el diagnóstico oportuno se convierta en un reto. Sigue primando la clínica del paciente y los criterios diagnósticos son la clave para identificar estas entidades. Por esto, es necesario sensibilizar al personal de salud acerca de signos de alarma tempranos. Las ayudas diagnósticas como neuroimágenes

y pruebas neurofisiológicas, genéticas o metabólicas constituyen una herramienta secundaria en el momento de realizar el diagnóstico y deben solicitarse solo si hay una sospecha clínica fundamentada de un trastorno subyacente. El pilar de tratamiento sigue siendo el manejo conductual y el control oportuno de las comorbilidades más frecuentes.

El abordaje interdisciplinario aumenta la probabilidad de un diagnóstico correcto y un seguimiento terapéutico eficaz, donde las especialidades implicadas se retroalimentan y realizan acuerdos sobre las estrategias más adecuadas para cada paciente. Es de importancia mencionar que cuando los pacientes cuentan con un sistema de apoyo que involucra las áreas sociales, asistenciales y económicas, se facilita la continuidad del tratamiento y seguimiento.

Este es el primer estudio descriptivo sobre TEA realizado en Colombia y con sus hallazgos se ha logrado disponer de una información que servirá como base para posteriores estudios analíticos.

### Responsabilidades éticas

**Confidencialidad de los datos:** los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. **Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** no fue necesario el consentimiento informado debido a que se trató de un estudio sin intervención directa y con protección de la identidad del paciente, lo cual está autorizado por la Resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de Colombia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Dra. Yuly Guzmán. Médica y Epidemióloga.

### Referencias

1. Deborah G. Hirtz, Ann Wagner, Pauline A. Filipek. Chapter 48, part VII, Neurodevelopmental disorders -Autistic spectrum disorders. En: Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D,

- Schor N, editors. Swaiman's Pediatric Neurology. 5th ed. Saunders Elsevier; 2012. Pp. 638-63.
2. Asociación Americana de Psiquiatría, Versión española de la cuarta edición de la obra original en lengua inglesa Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV, publicada por la American Psychiatric Association de Washington, DC 1994. Ed MASSON, Barcelona; 1995. Pp. 69-82.
  3. National Institute for Health and Care Excellence. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum. NICE; 2013. Pp.11-26.
  4. Amaia Hervás, Luis Sánchez Santos, Autismo – Espectro autista. Del Curso de psiquiatría infantil, Sociedad española de pediatría extrahospitalaria y atención primaria; 2014. Consultado: agosto de 2015. Disponible en: [http://www.sepeap.org/wpcontent/uploads/2014/02/Ps\\_inf\\_autismo\\_espectro\\_autista.pdf](http://www.sepeap.org/wpcontent/uploads/2014/02/Ps_inf_autismo_espectro_autista.pdf)
  5. Kogan MD, Blumberg SJ et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US. *Pediatrics*, 2007 124: 1395–1403
  6. Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*. 1968; 35(4): 100-36.
  7. Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944; 117(1): 76-136.
  8. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism Spectrum Disorders: Clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59: 19-25.
  9. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013. Pp. 28-33.
  10. Mattson J, Kozłowski M. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2005; 5: 418-25.
  11. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: Confirmation of high prevalence. *A J of Psychiatry*. 2005; 162: 1133-41.
  12. Duchan E, Patel R. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59: 27-43.
  13. Kulage KM, Smaldone M, Cohn G. How Will DSM-5 Affect Autism Diagnosis? A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44: 1918-32.
  14. Honda H, Shimizu Y, Imai M, Nitto Y. Cumulative incidence of childhood autism: A total population study of better accuracy and precision. *Dev Med and Child Neurol*. 2005; 47(1): 10-18.
  15. Baxter A, Brugha T, Erskine H, Scheurr R, Vos T, Scott J. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015; 45(3): 601-13.
  16. Talero C. Autismo: estado del arte. *Rev. Cienc. Salud / Bogotá (Colombia)*. 2003; 1(1): 68-85.
  17. Schaefer G, Mendelsohn N. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013; 15: 399–407.
  18. Croen L, Najjar D. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(4): 334-40.
  19. Scheeren A, Stauder J. Broader autism phenotype in parents of autistic children: reality or myth? *J Autism Dev Disord* 2008; 38(2): 276–87.
  20. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46(10): 652–60.
  21. Hultman C, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002; 13(4): 417–23.
  22. Williams K, Helmer M, Duncan G, et al. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in new South Wales, Australia. *Child Care Health Dev* 2008; 34(2): 249–56.
  23. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999; 29(4): 769-86.
  24. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, et al. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35(5): 1254-65.
  25. Stromland K, Nordin V, Miller M, et al. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36(4): 351–6.
  26. Schmidt R, Hansen R, Hartiala J, et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology* 2011; 22(4): 476-85.
  27. De Jong M, Punt M, De Groot E, et al. Minor neurological dysfunction in children with autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(7): 641–6.
  28. Danielsson S, Gillberg I, Billstedt E, et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005; 46(6): 918–23.
  29. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 64(7): 577-82.
  30. Tuchman R, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: clinical characteristics. *Pediatrics* 1991; 88(6): 1211–8.
  31. Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006; 7: 942–51.
  32. Conturo T, Williams D, Smith C, Gultepe E, et al. Neuronal fiber pathway abnormalities in autism: An initial MRI diffusion tensor tracking study of hippocampo-fusiform and amygdalo-fusiform pathways. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14: 933–46.
  33. Kana R, Keller T, Cherkassky V, Minshew N, Just M. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience*. 2009; 4: 135–152.
  34. Depue R, Morrone-Strupinsky J. A neurobehavioral model of affiliative bonding: implications for conceptualizing a human trait of affiliation. *The Behavioral and Brain Sciences*. 2005; 28 (3): 313–350.



35. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry*. 2007; 61: 498–503.
36. Dillon J, Raleigh M, McGuire M, Bergin-Pollack D, Yuwiler A. Plasma catecholamines and social behavior in male vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Physiology & Behavior*. 1992; 51 (5): 973-7.
37. Tse W, Bond A. Reboxetine promotes social bonding in healthy volunteers. Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, King's College London, UK. *Journal of Psychopharmacology*. 2003; 17(2): 189-95.
38. Whitaker-Azmitia P. Serotonin and brain development: Role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin*. 2001; 56(5): 479-85.
39. Anderson G, Freedman D, Cohen D, Volkmar F, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1987. 28 (6): 885-900.
40. Toriello V. Approach to the Genetic Evaluation of the Child with Autism. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59(1): 113-28.
41. World Health Organization. International classification of diseases (1990). Consultado: agosto de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf?ua=1>
42. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 7: 1595-616.
43. Mannion A, Leader G, Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 7(1): 35-42.
44. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity and associated factors in a population-driven sample. *J Am Acad Child and Adolescent Psychiatry*. 2008; 47(8), 921-9.
45. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurolog*. 2002; 1: 352-8.
46. Filipek PA. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000; 55(4): 468-79.
47. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities. *Pediatrics*. 2007; 120(5): 1183-206.
48. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014; 53(2): 237-57.
49. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Protocolo clínico para el diagnóstico, tratamiento y ruta de atención integral de niños y niñas con trastornos del espectro autista. 2015.
50. E. Baker, S. Spurling Jeste, Diagnosis and Management of Autism Spectrum Disorder in the Era of Genomics Rare Disorders Can Pave the Way for Targeted Treatments. *Pediatr Clin N Am*. 2015; 62: 607–18.
51. Healthcare Improvement Scotland, Scottish Intercollegiate Guideline Network. [Internet] Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders, a national clinical guideline, number 98. Edinburgh 2007. Consultado: agosto de 2015. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign98.pdf>
52. Filipek A. et al- Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain*. 2005; 128: 213-26.



# ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PREESCOLARES CON ANTECEDENTE DE PREMATUREZ: UN ESTUDIO DE CORTE

ROBERTO CHASKEL<sup>1</sup>, EUGENIA ESPINOSA<sup>2</sup>, CLARA GALVIS<sup>3</sup>, HEIDY GÓMEZ<sup>4</sup>,  
LINA MARÍA RUIZ<sup>5</sup>, DANIEL TOLEDO<sup>6</sup>, GERMÁN VÉLEZ<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Jefatura Psiquiatría Infantil Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá..

<sup>2</sup> Coordinadora del Posgrado en Neuropediatría, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia, profesor titular Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> Brigadier general médico, Directora del Hospital Militar, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Médico neuropediatra, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Médico psiquiatra, segunda especialización en Psiquiatría Infantil y del Adolescente.

<sup>6</sup> Especialista en Psiquiatría, Especialista en Epidemiología, Universidad del Bosque.

<sup>7</sup> Médico, Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Germán Vélez. [germanevelezf@gmail.com](mailto:germanevelezf@gmail.com)

Recibido: 23 de abril 2017 Aceptado: 28 de noviembre 2017

## Resumen

**Antecedentes.** Existe evidencia de la relación de la prematurez con alteraciones en el neurodesarrollo y desenlaces negativos en la salud mental. En Colombia no se han realizado estudios a la fecha sobre el tema.

**Método.** Se realizó un estudio transversal que analizó una muestra aleatoria de 96 historias clínicas de preescolares ( $p=0,05$ ) del Hospital Militar Central en Bogotá, Colombia, excluyendo lesiones neurológicas no relacionadas con el periodo neonatal como secuelas de trauma cráneoencefálico, malformaciones cerebrales, síndromes genéticos identificados y maltrato infantil. Se aplicó la escala abreviada del desarrollo (EAD-1) y la Child Behavior Checklist (CBCL) y se tomaron datos sociodemográficos.

**Resultados.** Se presentaron correlaciones positivas y significativas estadísticamente, entre la edad gestacional y la mayoría de las subescalas de neurodesarrollo, excepto en la subescala de motor grueso ( $p=0,063$ ): fino/adaptativo ( $p=0,019$ ), audición/lenguaje ( $p=0,011$ ) y personal/social ( $p=0,041$ ); y, de forma similar, entre el peso al nacer y la mayoría de las subescalas de neurodesarrollo, excepto en la subescala de motor grueso ( $p=0,60$ ): fino/adaptativo ( $p=0,007$ ), audición/lenguaje ( $p=0,010$ ) y personal/social ( $p=0,010$ ). Esta última fue la mayor correlación de todas.

**Conclusiones.** Este estudio muestra que los niños con antecedente de prematurez presentan mayor riesgo de problemas en el desarrollo, sobre todo quienes presentaron peso al nacer inferior a 1500 gramos o menos de 32 semanas de edad gestacional, lo que correlaciona las alteraciones en el neurodesarrollo con las alteraciones comportamentales en el grupo de niños estudiado. Existen pocos reportes del cuidado de la salud y la rehabilitación durante la infancia para los niños pretérmino; en el Hospital Militar Central, por ser un hospital que cuenta con un programa de seguimiento de alto riesgo neurológico, los resultados sugieren que la identificación temprana de los trastornos del neurodesarrollo y sus factores de riesgo así como la intervención oportuna son importantes en el cuidado continuo de esta población.

**Palabras clave:** nacimiento prematuro; trastornos del neurodesarrollo; preescolar.

## NEURODEVELOPMENT ALTERATIONS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH A HISTORY OF PREMATURITY: A CROSS-SECTIONAL STUDY

### Summary

**Background:** There is evidence linking prematurity with alterations in neurodevelopment and negative outcomes in mental health. To date, there have been no studies carried out on the subject in Colombia.

**Method:** A cross-sectional study was carried out in order to analyze a random sample of 96 preschool children's clinical records ( $p=0.05$ ) from the Central Military Hospital in Bogotá, Colombia, excluding neurological injuries unrelated to the neonatal period, such as consequences of traumatic brain injury, brain malformations, identified genetic syndromes, and child abuse. The abbreviated scale of development (EAD-1) and the Child Behavior Checklist (CBCL) were applied and sociodemographic data was obtained.

**Results:** Positive and statistically significant correlations were found between gestational age and most of the neurodevelopmental subscales, except for the coarse motor subscale ( $p=0.063$ ): fine/adaptive ( $p=0.019$ ), hearing/language ( $p=0.011$ ), and personal/social ( $p=0.041$ ); and, similarly, between birth weight and most of the neurodevelopmental subscales, except for the coarse motor subscale ( $p=0.60$ ): fine/adaptive ( $p=0.007$ ), hearing/language ( $p=0.010$ ), and personal/social ( $p=0.010$ ). The latter had the highest correlation of all.

**Conclusions:** This study shows that children which were born prematurely have an increased risk of developmental problems, especially those whose birth weight was lower than 1500 grams or those who had had a gestational age of less than 32 weeks; in turn, correlating the neurodevelopment alterations with behavioral alterations in the group of children studied. There are not many reports related to health care and rehabilitation during infancy for children born prematurely. Given that the Central Military Hospital is a hospital with a high-risk neurological follow-up program, the results suggest that early identification of neurodevelopmental disorders and their risk factors, as well as timely intervention, are important for continued care of this population.

**Keywords:** premature birth; neurodevelopmental disorders; preschool.

## ALTERAÇÕES NO NEURO DESENVOLVIMENTO EM PRÉ-ESCOLARES COM ANTECEDENTE DE PREMATURIDADE: UM ESTUDO DE CORTE

### Resumo

**Antecedentes.** Existe evidencia da relação da prematuridade com alterações no neuro desenvolvimento e desenlaces negativos na saúde mental. Na Colômbia, até a presente data não se realizaram estudos sobre o tema.

**Método.** Fez-se um estudo transversal que analisou uma amostra aleatória de 96 histórias clínicas de pré-escolares ( $p=0,05$ ) do Hospital Militar Central em Bogotá, Colômbia, excluindo lesões neurológicas não relacionadas com o período neonatal como sequelas de trauma crânio encefálico, malformações cerebrais, síndromes genéticas identificadas e maltrato infantil. Aplicou-se a escala abreviada do desenvolvimento (EAD-1) e a Child Behavior Checklist (CBCL) e se tomaram dados sócio demográficos.

**Resultados.** Apresentaram-se correlações positivas e significativas estatisticamente, entre a idade gestacional e a maioria das subescalas de neurodesenvolvimento, exceto na subescala de motor grosso ( $p=0,063$ ): fino/adaptativo ( $p=0,019$ ), audição/linguagem ( $p=0,011$ ) e pessoal/social ( $p=0,041$ ); e, de forma similar, entre o peso ao nascer e

a maioria das subescalas de neurodesenvolvimento, exceto na subescala de motor grosso ( $p=0,60$ ): fino/adaptativo ( $p=0,007$ ), audição/linguagem ( $p=0,010$ ) e pessoal/social ( $p=0,010$ ). Esta última foi a maior correlação de todas.

**Conclusões.** Este estudo mostra que as crianças com antecedente de prematuridade apresentam mais risco de problemas no desenvolvimento, sobretudo aquelas que apresentaram peso ao nascer inferior a 1.500 gramos ou menos de 32 semanas de idade gestacional, o que correlaciona as alterações no neuro desenvolvimento com as alterações comportamentais no grupo de crianças estudado. Existem poucos relatórios do cuidado da saúde e reabilitação durante a infância para as crianças prematuras; no Hospital Militar Central, por ser um hospital que conta com um programa de seguimento de alto risco neurológico, os resultados sugerem que a identificação precoce dos transtornos do neuro desenvolvimento e seus fatores de risco assim como a intervenção oportuna são importantes no cuidado contínuo desta população.

**Palavras-chave:** nascimento prematuro; transtornos do neuro desenvolvimento; pré-escolar.

## Introducción

El parto pretérmino constituye un problema importante de salud pública, ha aumentado su incidencia en los últimos años con múltiples complicaciones y secuelas asociadas a corto y largo plazo, en particular trastornos del neurodesarrollo (1). Según las estadísticas del DANE del 2015 el 74,2% de las muertes fetales en Colombia ocurrieron antes de las 37 semanas de gestación, con mayor proporción en madres entre los 40 y 44 años. De los que se conoce la causa, 65% estuvieron relacionadas con complicaciones obstétricas y del recién nacido (2). A pesar de la magnitud de los datos, en Colombia, con el paso del tiempo, ha disminuido la mortalidad, mejorado el tratamiento de las complicaciones, aumentado la supervivencia y mejorado el pronóstico de los prematuros, pero también aumenta la prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo, en particular, motor y del lenguaje (3).

El desarrollo inadecuado del sistema nervioso central (SNC) tiene riesgo de secuelas en el neurodesarrollo (4). La gestación implica una serie de eventos complejos e interrelacionados que posibilitan el adecuado desarrollo cerebral (migración neuronal, proliferación de células de la glía, formación de axones, espinas dendríticas, establecimiento de sinapsis, mielinización, muerte celular programada y estabilización de conexiones corticales); esto complementa la formación de los sistemas visual, auditivo, sensorial y motor. El proceso está controlado genéticamente por interacciones precisas en el ambiente intrauterino normal en el que embrión y feto se desarrollan (3,5). Al completar la semana 37 de gestación, el feto suele estar lo suficientemente maduro y con adecuado tamaño corporal para realizar una transición apropiada a la vida extrauterina (6). Si este proceso de maduración se

interrumpe antes de tiempo, el neurodesarrollo es objeto de modificaciones, con respuestas cerebrales específicas que dependen del momento, naturaleza, duración de los posibles agentes lesivos, nutrición, tipo de intervenciones y plasticidad cerebral para compensar el daño (4). Moore y su equipo han evidenciado que estos riesgos disminuyen por cada semana extra de vida intrauterina (7).

Existen factores que afectan el desarrollo intrauterino normal: psicosociales (pobreza, desnutrición y abandono, entre otros) (8), bioquímicos (mediadores de la respuesta hipóxico-isquémica que contribuyen a las perturbaciones en el desarrollo del cerebro) (9), complicaciones médicas en el parto, unidad de cuidado intensivo neonatal e impactos negativos en las familias, resultantes del estrés adicional de cuidar a un hijo con alto riesgo por su prematurez (3). Las anomalías cerebrales ocasionadas podrían contribuir a explicar los problemas cognitivos, comportamentales y emocionales que pueden aparecer a largo plazo en estos niños (10). Dependiendo de su impacto, se pueden manifestar alteraciones en el neurodesarrollo en los planos motor, cognitivo, lenguaje o personal-social (11).

A pesar de la importancia del problema, hasta donde los autores revisaron, no encontraron publicaciones colombianas sobre el tema. Se encontró una de Brasil en la cual se relaciona el parto pretérmino y el bajo peso al nacer con el desarrollo cognitivo (12) y una de México en la cual se relaciona el neurodesarrollo con el antecedente de corioamnionitis materna (13). Así pues, el presente trabajo se realizó con el objetivo de disponer de información sobre este tema.

Vigilar la repercusión de las alteraciones en el neurodesarrollo en de los niños a medida que van creciendo

permite indicar intervenciones tempranas que pueden modificar favorablemente su futuro y mejorar su adaptación social y de sus familias. Lo expuesto fundamenta la necesidad de una atención programada e interdisciplinaria que los prematuros de alto riesgo deben recibir desde el egreso neonatal (4). El objetivo de la identificación y seguimiento de los trastornos comportamentales en este grupo etario con antecedente de prematuridad es minimizar los efectos deletéreos en el niño, antes de que se produzca un fracaso en el desarrollo (14,15).

## Metodología

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, con pacientes preescolares entre los 2 y los 5 años, nacidos entre julio de 2008 y junio de 2012, atendidos en la consulta ambulatoria de neuropediatría y psiquiatría infantil en el Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia, con antecedentes de prematuridad, determinada por la edad gestacional, por ecografía obstétrica del primer trimestre, la fecha de la última menstruación, si fuese confiable, y el Ballard, realizado al nacimiento y a las 24 horas de vida por pediatra o neonatólogo (16).

Se excluyeron los pacientes que presentaron lesiones neurológicas no relacionadas con el periodo neonatal, como secuelas de trauma craneoencefálico, malformaciones cerebrales, síndromes genéticos identificados, maltrato infantil y no firma del consentimiento informado por los padres o el tutor legal.

Los pacientes se citaron con sus padres o tutor legal, previa firma del consentimiento informado, para valoración de su estado de neurodesarrollo, mediante la escala abreviada del neurodesarrollo (EAD-1) del Dr. Nelson Ortiz. Esta es una escala de tamizaje para valoración global del neurodesarrollo de los niños de 0 a 5 años que ha sido validada y normalizada para la población colombiana. La escala mide cuatro áreas claves: motricidad gruesa, motricidad fina/adaptativa, audición y lenguaje, y personal social (11,17). Sin embargo, dado que estas pruebas no son diagnósticas y tienen por objeto tamizar pacientes en edades claves para el desarrollo, cuando se halló alguna alteración en el puntaje, los pacientes fueron derivados a valoración y manejo especializado. Se obtuvo información demográfica y perinatal relevante para el estudio.

### Población

En la base de datos del servicio de neuropediatría se encuentran registrados 693 pacientes de todas las edades con antecedente de prematuridad; se extrajo la población

nacida entre julio de 2008 y junio de 2012 para un total de 285 preescolares. Se calculó un tamaño de muestra para valorar, con base en este número de preescolares mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). La frecuencia esperada fue del 50%, con un nivel de confianza del 95%, con un resultado alejado máximo del 8% hacia arriba o hacia abajo. La muestra fue de 98 sujetos, calculando una pérdida posible del 10%, con el paquete estadístico Epidat 3.1, subprograma de muestreo. En total se evaluaron 100 niños y cuatro de ellos presentaron criterio de exclusión (tres por edad y uno porque presentaba angiomas leptomeningea con calcificaciones y hemangioma intraocular), por lo que la población total fue de 96 niños (N=96).

De los 96 niños, 44,8% son del género femenino y 55,2% de género masculino, todos dentro de los rangos de edad de 26 meses a 71 meses, con una media de edad de 47,23 meses (desviación estándar [DE] de 13,17) al momento de la valoración. La muestra se comportó como una distribución normal.

### Análisis de la información

Con los hallazgos documentados en la base de datos, se realizó un análisis descriptivo con SPSS y con Excel, se cruzaron y correlacionaron los resultados relevantes para el estudio a través del coeficiente R Pearson y la correlación de Spearman.

## Resultados

### Antecedentes demográficos y perinatales

La población de preescolares estudiada presentó una distribución similar en cuanto a género, con un porcentaje discretamente mayor para el género masculino, con una edad media de 47 meses. El estrato socioeconómico más frecuente fue el 2 (44,8%) y el 91,7% de las familias afirmaron tener estabilidad económica, lo que no tiene impacto significativo en el neurodesarrollo en la población estudiada ( $p=0,688$ ).

Las madres, en su mayoría, tenían un nivel educativo que sobrepasa la secundaria completa, a diferencia de los padres que en un 62,5% no habían alcanzado el nivel de bachillerato. El nivel educativo paterno tuvo una correlación positiva y estadísticamente significativa con los puntajes del nivel de neurodesarrollo totales ( $p=,006$ ).

La mayoría de las madres tenían al momento del parto una edad entre los 24 y 35 años (43,8%): 35,4% eran

menores de 24 años y el 20,8% mayores de 35. La mayoría de las madres refirieron haber tenido bienestar mental o físico bueno durante la gestación (64,6% de bienestar mental y 71,9% de bienestar físico) y el 6,3% refirieron haber tenido un salud mental o física insuficiente. Estos dos indicadores tuvieron una correlación positiva y significativa con los puntajes en la escala de desarrollo ( $p=0,003$  para el bienestar físico y  $p=0,034$  para el bienestar mental). El consumo de cigarrillo se presentó en el 3,1% de las madres durante el embarazo. El tabaquismo materno tuvo una correlación negativa y significativa con alteración global del desarrollo ( $p=0,013$ ).

La mediana de la edad gestacional al momento del parto fue de 34 semanas después de la concepción; el 83,3% de los partos fueron por cesárea y el APGAR mayor de 6, a los 5 minutos, se presentó en el 88,5% de los casos. El peso al nacer presentó una media de 1865,60 gramos (DE 544,571). Además, 34% de los casos fueron embarazos gemelares.

El 60,4% de las madres presentó algún tipo de patología desencadenante del trabajo de parto pretérmino, y el 51,0% de los neonatos presentó algún tipo de patología perinatal.

De los neonatos que presentaron patología perinatal, 33,3% presentaron enfermedad de membrana hialina, el 29,2% presentaron sepsis neonatal, el 9,4% presentaron hipoglicemia, el 8,3% presentaron hemorragia intraventricular (5,2% de grado I, 1% de grado II, 2,1% de grado III y 0% de grado IV), encefalopatía hipóxica isquémica perinatal en el 6,2% de los niños, el 5,2% presentaron enterocolitis necrotizante y el 3,1% presentaron crisis neonatales. El 2,1% de los niños desarrollaron retinopatía de la prematuridad. Además, el 41,7% de los neonatos requirieron soporte ventilatorio en el período neonatal con una mediana de 6 días de ventilación mecánica.

Se obtuvieron neuroimágenes por resonancia magnética cerebral en el 53,3% de los niños, siendo el reporte anormal en el 7,3% de los casos, donde el hallazgo más frecuente fue leucomalacia periventricular en 4 niños (57,2%); uno de estos cuatro casos también presentó ventriculomegalia. Del 42,8% restante, un niño presentó hipoplasia del cuerpo caloso y asimetría ventricular leve, otro presentó adelgazamiento del cuerpo caloso y se documentó una trigonocefalia en otro más.

De los niños estudiados, 82,3% tuvieron seguimiento por pediatría de alto riesgo en plan canguero y 86,5%

tuvieron la primera cita de neuropediatría antes de los 6 meses por alto riesgo neurológico.

La puntuación de la valoración total de neurodesarrollo tuvo correlación negativa y estadísticamente significativa, con antecedentes de hemorragias ventriculares ( $p=0,041$ ), presencia de sepsis neonatal ( $p=0,031$ ) y con secuelas neurológicas mayores ( $p=0,000$ ). Se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la puntuación de la valoración total de neurodesarrollo y la edad gestacional de nacimiento ( $p=0,014$ ).

Las puntuaciones en la escala de neurodesarrollo no se correlacionaron de forma significativa con el uso de corticoides ( $p=0,574$ ), gestación múltiple ( $p=0,578$ ), restricción de crecimiento intrauterino ( $p=0,241$ ), presencia de patología perinatal ( $p=0,232$ ), valoración de APGAR ( $p=0,255$ ), hospitalizaciones previas ( $p=0,557$ ), ni con resultados anormales en la resonancia magnética cerebral ( $p=0,302$ ).

En el neurodesarrollo de los niños de 1 a 5 meses, 39,6% presentaron desarrollo fuera de los parámetros de normalidad, principalmente retardo motor (28,1%), seguido de retraso mixto (11,5%). De los niños de estas edades, 77,1% recibieron manejo con terapia física, ocupacional o del lenguaje. De los niños entre los 6 y los 12 meses, 34,4% tuvieron resultados fuera de normalidad y el retraso más frecuente fue el motor (20,8%), seguido de retraso mixto (11,5%). De estos niños, 79,2% asistieron a terapias. Además, de los niños de 13 a los 18 meses, 24,0% presentaron resultados anormales y el retraso más frecuente fue de tipo mixto (14,6%), seguido del retraso de lenguaje (11,5%) y del retraso motor (4,2%). De este grupo, 41,7% asistieron a terapias. En cuanto al grupo de niños de 18 a 24 meses, 18,8% presentaron alteraciones en el neurodesarrollo y, en el grupo de 24 a 36 meses, fue del 14,6%; para ambos grupos la alteración más frecuente se presentó en el área de lenguaje (21,9% en ambos grupos). Finalmente, en las edades de 4 y 5 años, las alteraciones se encontraban presentes en el 5,2% y el 2,1%, respectivamente; con mayor el compromiso en el lenguaje en el primer grupo. A medida que aumentó la edad, se evidenció un descenso en la indicación de terapias.

Por otro lado, 18,8% de los niños presentan algún tipo de secuela neurológica mayor, entre ellas la retinopatía de la prematuridad severa (dos casos) con ceguera en un sujeto (1%), hipoacusia neurosensorial severa en un sujeto (1%), estrabismo en 6 niños (6,3%), retraso del desa-



rollo psicomotor moderado-severo en 13 niños (13,5%) y parálisis cerebral en 4 niños (4,2%). Ningún paciente presentó epilepsia. Además, 36,5% de los niños presentaron tratamiento por enfermedad crónica, cuya causa más frecuente fue asma (7,3%) y las segundas más frecuentes fueron: hipertensión pulmonar leve, comunicación interauricular, displasia broncopulmonar moderada y talla baja (2,1% cada una).

#### Valoración con la escala abreviada del desarrollo

Durante la valoración, 9,4% de los niños se hallaba en un nivel de alerta en su desarrollo motor grueso y el 13,5% de los niños se hallaba en nivel de alerta en el desarrollo motor fino/adaptativo, con diferentes grados de retraso. En cuanto a la audición/lenguaje y el desarrollo personal/social, el 13,5% y el 10,4% de los niños se hallaba en nivel de alerta, respectivamente. En todos los aspectos mencionados, la mayoría de los pacientes valorados se encontraba en nivel medio y medio/alto; ninguno se halló en nivel alto en ninguna de las cuatro subescalas.

La distribución de porcentajes de casos que obtuvieron percentiles en niveles alerta, medio, medio-alto y alto en el puntaje total de desarrollo se ilustra en la figura 1. Se puede evidenciar que la mayoría de los casos obtuvo puntajes medios y medio-altos (percentiles entre 5 y 94). Del total de los casos, 19,8% estuvieron ubicados en los extremos superior e inferior de la escala percentil.

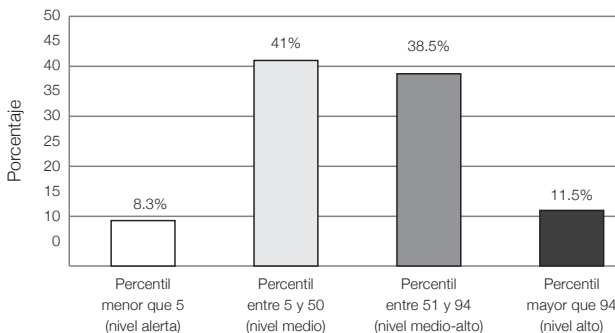


Figura 1. Distribución en porcentajes de percentiles en puntaje total de la EAD-1.

Al cruzar el peso al nacer con el percentil del neurodesarrollo, se determina que la mayoría de los niños que se encuentran en nivel de alerta nacieron con un peso menor de 1500 gramos (62,5%). A su vez, este nivel de alerta disminuye al aumentar el peso al nacer: está ausente en niños que tuvieron un peso al nacer de más

de 2500 gramos. De los once niños que alcanzaron el nivel alto en la puntuación total de neurodesarrollo, nueve tuvieron un peso al nacer entre los 1500 y los 2500 gramos, (correspondientes al 81,8%), uno tuvo un peso menor que 1500 gramos (correspondiente al 9,1%) y uno tuvo un peso mayor que 2500 gramos (también con un 9,1%). Se halló correlación moderada directamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ) entre la puntuación estándar de neurodesarrollo y el peso al nacer (figura 2).

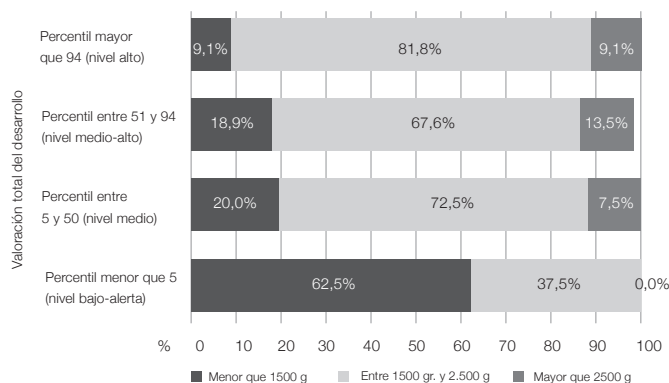
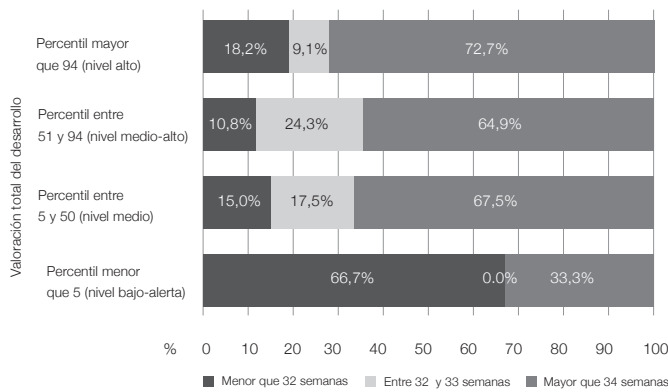


Figura 2. Porcentaje de casos de peso al nacer según el puntaje total en la EAD-1.

Al cruzar los puntajes de la escala del desarrollo con la edad gestacional, se observa algo similar a lo que se encuentra al relacionarla con el peso al nacer. Los niños nacidos de menos de 32 semanas presentaban puntajes en nivel de alerta más frecuentemente que los nacidos de 32 semanas o más (66,7% para los primeros, frente a 33,3% para los segundos). A diferencia de la evidencia encontrada con el peso al nacer, las puntuaciones más altas en la EAD-1 fueron obtenidas con mayor frecuencia por niños que tuvieron más de 33 semanas de gestación (72,7%). El resto de los niños que obtuvieron puntuaciones mayores del percentil 94 (27,3% de los casos) tuvieron 33 o menos semanas de gestación. La correlación entre las puntuaciones de la escala de neurodesarrollo y la edad gestacional fue débil, directamente proporcional y con significancia estadística  $p=0,014$  (figura 3).

Además de las asociaciones mencionadas, se presentaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas, pero débiles, entre la edad gestacional y la mayoría de las subescalas de neurodesarrollo, con excepción de la subescala de motor grueso: fino/adaptativo ( $p=0,019$ ),



**Figura 3.** Porcentaje de casos de edad gestacional según el puntaje total en la EAD-1.

audición/lenguaje ( $p=0,011$ ), personal/social ( $p=0,041$ ) y motor grueso ( $p=0,063$ ).

De igual modo, se presentaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas, pero muy bajas, entre el peso al nacer y la mayoría de las subescalas de neurodesarrollo, con excepción también de la subescala de motor grueso: fino/adaptativo ( $p=0,007$ ), audición/lenguaje ( $p=0,010$ ), personal/social ( $p=0,010$ ) y motor grueso ( $p=0,060$ ), siendo la de personal/social la mayor correlación de todas.

Finalmente, se encontró una correlación moderada inversamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) entre la puntuación total estándar de neurodesarrollo y la puntuación estándar la escala que evaluaba alteraciones comportamentales, CBCL (que valoraba problemas de reactividad emocional, ansiedad/depresión, quejas somáticas, retraimiento, problemas de sueño, problemas de atención y comportamiento agresivo).

## Discusión

La población estudiada cuenta con características específicas debido al régimen de salud al que pertenecen. La ventaja que tienen es la posibilidad de seguimiento y el acceso a servicios de alta complejidad en una institución especializada. Sin embargo, esto no refleja la realidad de los prematuros en Colombia. Al analizar las variables sociodemográficas, la mayoría de los niños provenían de Bogotá y municipios aledaños (área de influencia del Hospital Militar Central), lo que facilitó el desplazamiento de estas familias para participar en el estudio.

En cuanto a variables relacionadas con los padres, llama la atención que el menor nivel educativo paterno se halla relacionado de manera estadísticamente significativa con los puntajes totales de neurodesarrollo ( $p=0,006$ ), aunque la asociación no es muy alta para considerarse una variable a detallar con mayor profundidad. La mayoría de los padres de los niños evaluados trabaja con el Ejército. Estos padres se desempeñan en un alto porcentaje como soldados profesionales, lo que incide en que el padre esté lejos de casa por mayor tiempo y se relacione con altos porcentajes de apego con la madre. Además, algunas de estas madres tienen una red de apoyo limitada, lo que se relaciona con el bienestar mental y físico durante el período gestacional, el cual mostró una correlación significativa: se hallaron menores puntajes en la escala de desarrollo a menor bienestar materno ( $p=0,03$  para el bienestar físico y  $p=0,034$  para el bienestar mental). El tabaquismo materno tuvo una correlación significativa con alteración global del desarrollo ( $p=0,013$ ). En el estudio EPIPAGE (18) se reporta el tabaquismo como factor asociado independiente, relacionado con alteraciones comportamentales.

En las variables relacionadas con el proceso gestacional se encontró que la edad gestacional tenía relación significativa con menores puntajes totales del desarrollo ( $p=0,014$ ), pero no con alteraciones a nivel comportamental. Sin embargo, el peso al nacer mostró una correlación significativa en ambas escalas ( $p=0,004$  y  $p=0,035$ ): a menor peso al nacer menores puntajes del desarrollo, lo cual es similar a los hallazgos en otros estudios (18-20). Aisladamente, la presencia de hemorragia intraventricular se correlacionó con la escala total del desarrollo de manera significativa ( $p=0,046$ ). Los estudios en la literatura tienden a excluir de la muestra a sujetos con hemorragia intraventricular y otras complicaciones.

En el cuidado y seguimiento posnatal, se observa que los niños en la etapa de lactantes menores presentan mayor porcentaje de alteraciones en el neurodesarrollo (21), donde predomina el compromiso motor y mixto. Sin embargo, se observa que, con el seguimiento y la intervención terapéutica, son cada vez más los niños que alcanzan los parámetros de normalidad. Después de los 18 meses, predomina el retraso del lenguaje y son menos los niños con retrasos a nivel motor. De igual manera, se evidencia disminución en los porcentajes de retraso a medida que los niños crecen, lo que en etapas posteriores evidencia quiénes son los que van a presentar mayores dificultades en el desarrollo.

Al valorar los antecedentes patológicos de los niños en la etapa posnatal, se ve que el número de días de hospitalización por infección respiratoria no se correlaciona significativamente con los puntajes en la escala total del desarrollo ( $p=0,076$ ) ni con puntajes en alteración comportamental ( $p=0,259$ ), y al valorar el desarrollo motor, menores porcentajes en motricidad gruesa se relacionaron con más traumatismos ( $p=0,000$ ).

Las secuelas neurológicas mayores se correlacionaron significativamente con ambas escalas: Los niños que presentaron secuelas como parálisis cerebral, ceguera, hipoacusia, retraso en el desarrollo y estrabismo, tuvieron puntajes alterados en la escala total del desarrollo y en la escala CBCL ( $p=0,000$  para ambas), lo cual es similar a lo hallado en otros estudios como el EPIPAGE y el EPICURE (18,22). También se encuentran correlaciones significativas con los traumatismos reportados y las puntuaciones de motricidad fina/adaptativa ( $p=0,001$ ) y las puntuaciones de desarrollo personal/social ( $p=0,038$ ). No se presentó correlación de traumatismo con la audición/lenguaje ( $p=0,166$ ).

Al valorar la EAD-1 se encontró que la mayoría de los niños presentan un nivel medio de desarrollo en cada una de las subescalas y en la escala total del desarrollo. Los ítems que mostraron alteración con mayor frecuencia fueron, audición/lenguaje y motor fino/adaptativo. Al valorar el puntaje total de desarrollo con la edad gestacional y el peso al nacer, se evidencia que los menores de 32 semanas y los que pesaron menos de 1500 gramos son los que con mayor frecuencia presentan los puntajes más bajos, que los llevan a nivel de alerta (desarrollo menor al percentil 5). Las alteraciones en la subescala de motricidad gruesa fueron las únicas que no se correlacionaron de forma significativa con el peso al nacer y la edad gestacional ( $p=0,060$  y  $p=0,063$  respectivamente). Este nivel de alerta disminuye al aumentar el peso y la edad gestacional, sin nivel de alerta en los mayores de 2500 gramos de peso al nacer. Estos hallazgos están relacionados con lo reportado en la literatura, donde tanto el menor peso al nacer como la menor edad gestacional, en algunos estudios, están relacionados con alteraciones en el neurodesarrollo (18,22,23).

Con una correlación alta se encontró que los niños que tienen mayores alteraciones a nivel del lenguaje presentan mayor alteración en los puntajes globales del desarrollo y comportamiento ( $p=0,000$ ): la escala audición/lenguaje es la que más correlación tuvo con las puntuaciones de las dos escalas.

Por otro lado, la que menor correlación obtuvo con la escala de alteración de comportamiento fue la subescala de motricidad gruesa ( $p=0,010$ ). Diferentes estudios muestran que el desenlace a los 3 años en los aspectos psicomotores tiende a ser mejor con respecto al estado de los pacientes prematuros al ser dados de alta (21). Hasta un 40-50% de los niños no muestran ningún grado de discapacidad (21,24). A pesar de ser detectados a los 3 años con alteraciones moderadas a severas, mejoran estos aspectos en la edad escolar. Otros estudios reportan, persistencia estas dificultades a los 6 años; por lo que es difícil predecir el desenlace (24).

Al relacionar la escala total del desarrollo con la escala CBCL se encontró que las dos escalas se correlacionan significativamente ( $p=0,000$ ), lo que indica que las alteraciones a nivel del neurodesarrollo se correlacionan con las alteraciones a nivel comportamental en este grupo de preescolares evaluado. Un estudio demostró que las reducciones de volumen de la materia gris en la corteza parietal y occipital, así como los volúmenes más pequeños de materia gris talámica y subcortical se asociaron con mayores tasas de síntomas psiquiátricos, encontrados en todo el grupo de muy bajo peso al nacer (25). Además, las alteraciones en la comunicación generan dificultades en la interacción con cuidadores y pares (26).

En nuestro país, este es el primer estudio de este tipo que se ha realizado. La aceptación de los padres para participar en el estudio fue total. Haber logrado incluir toda la población de niños prematuros nacidos en el Hospital Militar Central es una fortaleza del estudio, pues en los estudios se suelen excluir niños preescolares, en riesgo neurológico o de partos múltiples. El criterio de inclusión de esta investigación permitió valorar también este grupo poblacional. En los análisis, se utilizaron escalas de medición con una alta validez (EAD, CBCL 1½-5).

La detección temprana de las patologías relacionadas con la prematurez y su conocimiento permite intervenir oportunamente, modificar el desenlace futuro y mejorar los sistemas de coordinación de los recursos especializados para los niños prematuros, como la elaboración de protocolos de seguimiento del prematuro desde los ámbitos médico, psicológico y educativo (4).

## Conclusiones

Los niños nacidos antes de culminar su periodo de gestación (pretérmino) en edad preescolar son una población en la cual es necesario ampliar la investigación, a

pesar de la dificultad para la valoración comportamental y descripción fenotípica de algunos trastornos que se manifiestan a esta edad. La investigación sobre el neurodesarrollo, comportamiento y su vínculo con factores determinantes, brindan la oportunidad de intervenir y mejorar los procesos asistenciales, sociales y estructurales para garantizar una vida saludable.

Este estudio muestra que los niños con antecedente de prematuridad presentan mayor riesgo de problemas en el desarrollo, con porcentaje más alto en quienes presentaron peso al nacer inferior a 1500 gramos y en los menores de 32 semanas de edad gestacional. De este modo, es claro que las alteraciones en el neurodesarrollo se correlacionan con las alteraciones comportamentales en el grupo de niños estudiado.

Hay pocos reportes del cuidado de la salud y la rehabilitación durante la infancia para los niños nacidos pretérmino; en el Hospital Militar Central, por ser un hospital con un programa de seguimiento de alto riesgo neurológico, los resultados sugieren que la identificación temprana de los trastornos del neurodesarrollo y factores de riesgo y la intervención oportuna son importantes en el cuidado continuo de esta población.

Es necesario implementar, cumplir y fortalecer los programas de seguimiento de los prematuros con el objetivo de identificar y tratar a los que presentan alteraciones comportamentales y del neurodesarrollo, para de minimizar los efectos deletéreos de estos en niños prematuros, antes de que se produzca un fracaso importante en el desarrollo (12,13).

## Referencias

1. Beck, S., et al. "The Worldwide Incidence of Preterm Birth: A Systematic Review of Maternal Mortality and Morbidity." *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31-8.
2. Nacimientos [Internet]. DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (DANE). 2017 [cited 7 July 2017]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos>
3. Stephens, B. E., and B. R. Vohr. "Neurodevelopmental Outcome of the Premature Infant." *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 631-46.
4. Araoz, Lila Inez y Odero, Maria Laura. Aprendizaje y escolaridad del niño prematuro. Desafíos para los niños, desafíos para nuestras escuelas. UNICEF, Semana del prematuro Argentina. 2010.
5. Acosta, Maria Teresa. Neurodesarrollo: Integración de las perspectivas neurológicas y neuropsicológicas. *Neuropediatría*, tercera edición. Bogota. Editorial ACN. 2007, pp. 92-110.
6. Vanderbilt, D., and M. M. Gleason. "Mental Health Concerns of the Premature Infant through the Lifespan." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2010;19: 211-28.
7. Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental Outcomes at 4 to 8 Years of Children Born at 22 to 25 Weeks' Gestational Age: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 967-74.
8. Velez A, Talero C, Gonzalez G. Prevalence of delayed neurodevelopment in children from Bogota, Colombia, South America. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 74-7.
9. Peterson BS. Brain Imaging Studies of the Anatomical and Functional Consequences of Preterm Birth for Human Brain Development. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1008: 219-37.
10. Narberhaus A y Segarra D. Trastornos neuropsicológicos y del neurodesarrollo en el prematuro. *Anales de psicología*. 2004; 20: 317-26.
11. Espinosa G, Eugenia. Escalas para Evaluar el Neurodesarrollo. Universidad Militar Nueva Granada. 2013.
12. Riechi T, Moura-Ribeiro M, Ciasca S. Impacto do nascimento pré-termo e com baixo peso na cognição, comportamento e aprendizagem de escolares. *Revista Paulista de Pediatria*. 2011; 29(4): 495-501.
13. Barrera-Reyes R, Ruiz-Macias H, Segura-Cervantes E. Neurodesarrollo al año de edad en recién nacidos pretérmino con antecedente de corioamnionitis materna. *Ginecol Obstet Mex*. 2011; 79(1): 31-7.
14. López-Gómez, Santiago, et al. "Identificación y Valoración Neuropsicológica Del Riesgo Perinatal: Instrumentos." *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2008;59: 310-15.
15. Angold A, and H. L. Egger. "Preschool Psychopathology: Lessons for the Lifespan." *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48: 961-6.
16. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatrics*. 1991; 119: 417-23.
17. Nelson Ortiz Pinilla, Diseño y normalización de la Escala Abreviada del Desarrollo. Ministerio de Salud de Colombia. 1991.
18. Delobel-Ayoub, M., et al. "Behavioral Problems and Cognitive Performance at 5 Years of Age after Very Preterm Birth: The EPIPAGE Study." *Pediatrics*. 2009; 123: 1485-92.
19. Nosarti Chiara, et al. Preterm Birth and Psychiatric Disorders in Young Adult Life. *Arch Gen Psychiatry*. Published online June 1, 2012.
20. Moster, D., R. T. Lie, and T. Markestad. "Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth." *N Engl J Med*. 2008; 359: 262-73.
21. De Groote et al. Outcome at 3 Years of Age in a Population-Based Cohort of Extremely Preterm Infants. *Obstetrics & gynecology*. 2007; 110: 4.

22. Johnson, S., et al. "Psychiatric Disorders in Extremely Preterm Children: Longitudinal Finding at Age 11 Years in the EPICURE Study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49: 453-63.
23. E. van de Weijer-Bergsma et al. Attention development in infants and preschool children born preterm *Infant Behavior & Development*. 2008; 31: 333-51.
24. Aarnoudse-Moens, C. S., et al. "Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children." *Pediatrics*. 2009; 49: 717-28.
25. Botellero, V. L., Skranes, J., Bjuland, K. J., Håberg, A. K., Lydersen, S., Brubakk, A. M., & Martinussen, M. (2017). A longitudinal study of associations between psychiatric symptoms and disorders and cerebral gray matter volumes in adolescents born very preterm. *BMC pediatrics*, 17(1): 45.
26. Potharst et al. Difference in mother-child interaction between preterm and termborn preschoolers with and without disabilities *Acta Pædiatrica* 2012; 101: 597-603.



## DIAGNÓSTICO DE VÉRTIGO PERIFÉRICO PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

SHIRLEY A. RAMÍREZ<sup>1</sup>, GERMÁN P. SANDOVAL<sup>2</sup>, MARIANA A. TORRES<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica, Servicio de Hospitalización Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), Bucaramanga, Colombia.

<sup>2</sup> Otológo y neurotólogo, docente Departamento Cirugía Universidad I. Santander, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología, FOSCAL, director del Centro internacional de Otorrinolaringología (CIO), Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Médica, Departamento de investigación y desarrollo, FOSCAL, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Shirley A. Ramírez. shirly\_ramirez22@hotmail.com

Recibido: 6 de junio de 2017      Aceptado: 17 de octubre de 2017

### Resumen

Para los médicos de atención primaria, constituye un desafío el paciente con sintomatología compatible con síndromes vestibulares, debido a su amplia variedad de presentaciones y la dificultad en la diferenciación de las diversas patologías que ocasionan los síntomas. La necesidad de tener conceptos claros y actualizados en cuanto a los mecanismos patológicos del vértigo surge en el momento de evaluar al paciente. Para esto, es necesario realizar un adecuado interrogatorio y un examen físico neurotológico completo que permita un abordaje diagnóstico certero. El objetivo del presente artículo es presentar una revisión de la literatura actual, de las diferentes etiologías desencadenantes del vértigo periférico y, a partir de sus características clínicas, desarrollar un algoritmo diagnóstico que permita al profesional médico entender el mecanismo patológico del vértigo y proporcionar el tratamiento idóneo.

**Palabras clave:** vértigo; mareo; diagnostico; atención primaria de salud.

## DIAGNOSIS OF PERIPHERAL VERTIGO FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS

### Summary

For primary care physicians, a patient with symptoms compatible with vestibular syndromes is a challenge, due to its wide variety of presentations and the difficulty in differentiating the various pathologies that cause the symptoms. The need to have clear and up-to-date concepts regarding the pathological mechanisms of vertigo arises when evaluating the patient; for this, it is necessary to carry out an adequate interrogation and a complete neurological physical examination that allows for an accurate diagnostic approach. The objective of this article is to present a review of the current literature and of the different etiologies that trigger peripheral vertigo, as well as, based on the clinical characteristics, develop a diagnostic algorithm that allows the medical professional to understand the pathological mechanism of vertigo and provide appropriate treatment.

**Keywords:** vertigo; dizziness; diagnosis; primary health care.

## DIAGNÓSTICO DE VERTIGEM PERIFÉRICA PARA O MÉDICO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA

### Resumo

Para os médicos de atenção primária, constitui um desafio o paciente com sintomatologia compatível com síndromes vestibulares, devido a sua ampla variedade de apresentações e a dificuldade na diferenciação das diversas patologias que ocasionam os sintomas. A necessidade de ter conceitos claros e atualizados em quanto aos mecanismos patológicos da vertigem surge no momento de avaliar ao paciente. Para isto, é necessário realizar um adequado interrogatório e um exame físico neurológico completo que permita uma abordagem diagnóstica certa. O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão da literatura atual, das diferentes etiologias desencadeantes da vertigem periférica e, a partir de sus características clínicas, desenvolver um algoritmo diagnóstico que permita ao profissional médico entender o mecanismo patológico da vertigem e proporcionar o tratamento idóneo.

**Palavras-chave:** vertigem; tontura; diagnóstico; atenção primária de saúde.

### Introducción

El paciente con sintomatología vestibular representa un motivo de consulta frecuente y un reto en el enfoque diagnóstico para el médico general. El valor y la función del sistema vestibular pueden subestimarse, al considerar los múltiples sentidos involucrados en su mecanismo. Sin embargo, si se tienen claros los mecanismos fisiopatológicos básicos del sistema auditivo y vestibular, se puede diferenciar entre patologías vestibulares o centrales de cada paciente particular. Para esto, es fundamental la realización de una historia clínica enfocada, complementada ayudas diagnósticas clínicas y paraclínicas (1).

Mareo es un término inespecífico utilizado por los pacientes para describir una amplia variedad de síntomas. Por lo que es esencial para el personal médico saber evaluar esta sintomatología para identificar el diagnóstico. Tales síntomas se pueden agrupar en las siguientes categorías: vértigo, presíncope/síncope, desequilibrio y mareo no específico (2). El vértigo se describe como una ilusión de automovimiento o del movimiento del entorno del paciente. Esa sensación de movimiento no real usualmente es referida como sensación de giro (3). El presíncope es un estado de debilidad y sensación de pérdida inminente de la conciencia y el síncope es la pérdida transitoria de la conciencia y el tono postural, etc. (4). El desequilibrio se caracteriza por una sensación de inestabilidad principalmente relacionada con la marcha. Los síntomas que no cumplen criterios para las categorías descritas previamente se agrupan como mareo no específico (5).

En contraste, por ejemplo, con el estudio epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, la epidemiología del vértigo es un tema poco estudiado y apenas emergente, a pesar de su impacto potencial en la atención del paciente. Se estima que afecta al 15-35% de la población en algún momento de su vida y las mujeres ancianas tienen mayor riesgo de experimentarlo. Las manifestaciones que los pacientes refieren más frecuentemente son: inestabilidad (68%), dificultad para caminar (55%), vértigo (30%) y desmayos (30%) (6). Las patologías asociadas con el vértigo periférico varían en su frecuencia de presentación según el grupo etario: en adolescentes es más frecuente la migraña vestibular (30%), hídrops endolinfático (13,8%) y el vértigo benigno paroxístico de la infancia (12,9%) (7). En adultos y en ancianos se presenta en orden de frecuencia de mayor a menor: el vértigo posicional paroxístico benigno (39%), neuritis vestibular (23%) y la hidropesía (hídrops) endolinfática (11%) (8).

La prevalencia de vértigo en la comunidad oscila entre el 1,8%, entre los adultos jóvenes, y más del 30%, entre los ancianos. La tasa anual de consulta a causa del vértigo en rangos de atención primaria es de 2,5% entre los pacientes de 25 a 44 años; hasta el 8,3% entre los pacientes de 65 años o mayores; y al 18,2% entre los pacientes mayores de 85 años (9).

A nivel nacional un estudio realizado por Altamar G. y su equipo (10) evidenció que las patologías causales de los síntomas descritos como mareo y vértigo fueron car-

diovasculares (24,3%), del sistema vestibular periférico (22%) y del sistema nervioso central (15,8%). Lo anterior demuestra que los síntomas presentados pueden ser manifestaciones de diversas patologías, que dificultan el diagnóstico. A ello se suma que no se da un diagnóstico definitivo al 29% de los pacientes con vértigo, debido a que se confunde frecuentemente con patologías que se manifiestan con mareo no específico. Por lo cual, el principal problema para el personal médico es decidir qué pacientes necesitan exámenes adicionales, cuáles deberían remitirse a atención secundaria y cuales necesitan tratamiento inmediato (11).

Con lo anterior en mente, el objetivo del presente artículo es hacer una revisión de la literatura sobre el abordaje diagnóstico del vértigo de origen periférico y en definitiva proponer un algoritmo de diagnóstico que permita el mejor abordaje de los pacientes con esta patología.

### Estudio del paciente con vértigo

El enfoque diagnóstico del paciente con vértigo puede entenderse como un acertijo en el que los síntomas y los signos representan pistas. En este escenario, una historia clínica precisa y un examen físico dirigido son las herramientas de diagnóstico inicial más valiosas para establecer la conexión en el lugar donde esta búsqueda toma forma. La información de la historia clínica debe cumplir con los siguientes objetivos: diferenciar y categorizar los síntomas y distinguir entre etiologías periféricas y centrales, como ya se mencionó. En un paciente con vértigo la historia clínica se enfoca básicamente en los siguientes cinco componentes (12,13).

1. Síntomas descritos por el paciente como: mareo, vértigo, presíncope/síncope, desequilibrio o síntomas inespecíficos.
2. Características del vértigo: episódico o constante, duración, características de la aparición e intensidad.
3. Factores desencadenantes: movimientos de la cabeza, cambios de posición, estímulos visuales, sonoros o cambios de presión.
4. Síntomas asociados: visuales como estrabismo, diplopías, hemianopsias, escotomas, fotopsias, visión borrosa; otológicos como otalgia, supuración, plenitud aural; auditivos como hipo- o hiperacusia, algiacusia, tinnitus; neurológicos como cefalea, neuralgia, compromiso de pares craneales, alteraciones sensitivas, síntomas neuro-

vegetativos; psiquiátricos como ansiedad, miedo, angustia, terror; musculares: cervicalgia, parestesias de miembros superiores.

5. Antecedentes de importancia clínica: descartar alteraciones cardiovasculares, arritmias, hipotensión, hipertensión, endocrinopatías, colagenosis y alteraciones inmunológicas (14,15).

El examen físico es el siguiente paso para una correcta evaluación del paciente. Inicialmente es necesario un examen físico general para descartar enfermedades sistémicas desencadenantes y posteriormente se procede a realizar un examen neurológico completo:

- Examen detallado del oído, nariz y garganta: incluye, pabellón auricular y región mastoidea, otoscopia para descartar patologías como síndrome de Ramsay Hunt, cerumen impactado, otitis media aguda y crónica y colesteatoma; patologías que pueden estar relacionadas con el origen del vértigo; otoscopia neumática para descartar síndromes de tercera ventana (fistula perilinfática y dehiscencia de los canales semicirculares) y pruebas de Rinné y Weber (16).

- Examen de pares craneales y fondo de ojo: para evaluar la presencia de papiledema y posibilidades de lesiones en fosa posterior.

- Examen neurológico y muscular: prueba de Barany, fuerza muscular en extremidades, tono muscular y palpación musculoesquelética.

- Pruebas de movimientos oculares, marcha y función cerebelosa: se realizan principalmente para la diferenciación de lesiones laberínticas y retrolaberínticas y descartar patologías cerebelosas. Se evalúan el nistagmo, pruebas dedo-nariz, movimientos alternantes rápidos; reflejo vestibulo-ocular: movilidad ocular, nistagmo espontáneo e inducido, mirada extrema; sistema vestibulo espinal: equilibrio estático (prueba de Romberg y Romberg sensibilizado) y equilibrio dinámico (marcha en tándem, maniobra de Fukuda/Utenberger) (17).

- Pruebas posicionales: la evaluación precisa de estas pruebas de diagnóstico se debe basar en los resultados de más de una de estas. Se describen cuatro pruebas, todas dirigidas a evaluar condiciones neurootológicas con base en la búsqueda y caracterización del nistagmo: maniobra de Dix-Hallpike, prueba de nistagmo de agitación céfalica, prueba de impulso céfalico y prueba de nistagmo

inducido por vibración. Cuando se realiza la maniobra de Dix-Hallpike, el resultado es positivo cuando el paciente desarrolla síntomas como vértigo y nistagmo. El resultado tiene un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 52% (18).

- Estudios adicionales: generalmente las pruebas de laboratorio no se deben pedir rutinariamente, sólo en casos seleccionados, puesto que solo 0,6% de los pacientes puede presentar anomalías en los laboratorios que expliquen la causa del vértigo (19). Las pruebas incluyen prueba serológica para la sífilis (VDRL, por sus siglas en inglés) o prueba de sangre FTA-ABS para descartar sífilis terciaria; cuadro hemático, función tiroidea y perfil metabólico. Las imágenes diagnósticas, especialmente el TAC de oído simple y el RNM cerebral sin contraste, se solicitan en casos donde se sospeche colesteatoma, tumores vasculares, trauma laberíntico, dehiscencias y fistulas perilinfáticas, lesiones centrales, insuficiencia vertebrobasilar, y patologías del ángulo pontocerebeloso (20).

Las condiciones periféricas que causan vértigo pueden incluir compromiso del oído externo u oído medio, también traumatismo craneoencefálico, vértigo posicional paroxístico benigno, hidropesía endolinfática, laberintitis

y neuronitis vestibular. Los problemas centrales que cursan con vértigo suelen ser más graves que los periféricos y pueden incluir infarto cerebeloso o hemorragia, lesiones que ocupan espacio intracraneal, y, por último, enfermedades desmielinizantes (21).

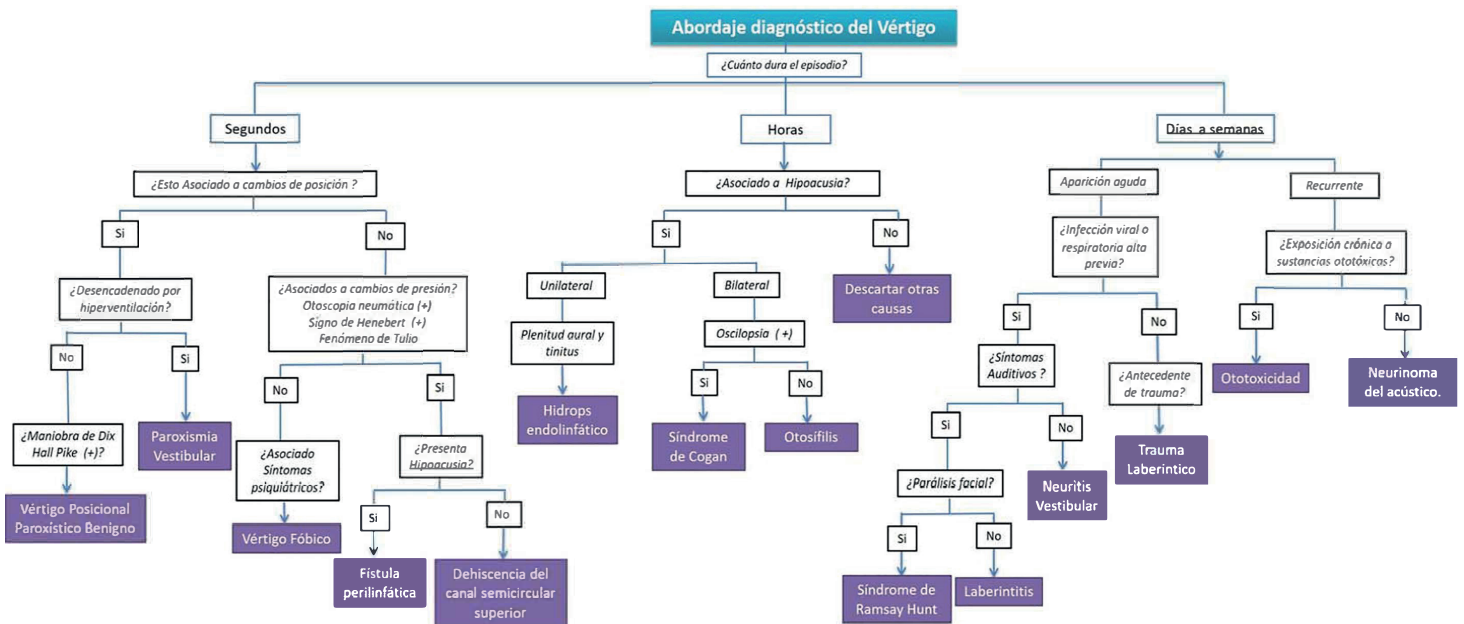
### Abordaje diagnóstico

Para orientar el abordaje diagnóstico del paciente con vértigo periférico, planteamos diversas alternativas en un flujograma con base en la historia clínica, que le permiten al médico aproximarse a diversas posibilidades de diagnóstico.

El 93% de los pacientes con vértigo periférico en atención primaria tienen vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), neuronitis vestibular aguda y enfermedad de Ménière (22). Por su alta frecuencia en la consulta, estas tres patologías deben estar siempre presentes para el médico general en el momento de iniciar el proceso de diagnóstico.

Para el abordaje diagnóstico del vértigo se determina, inicialmente, la duración del episodio de vértigo en tres categorías (figura 1):

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico del vértigo periférico



El primer grupo corresponde a las patologías de pocos segundos de duración: condiciones como el cambio de posición y cambio de presión pueden precipitar el vértigo. Si aumenta la sintomatología provocada por el cambio de posición, realice la maniobra de Dix-Hallpike que, de ocasionar vértigo o nistagmo, es positiva y se trata de un vértigo posicional paroxístico benigno por canalolitiasis o cupulolitiasis. Si la sintomatología es exacerbada por hiperventilación, considere paroxismia vestibular. Si, por el contrario, los síntomas se desencadenan por cambios de presión en el oído, realice la maniobra de Hennebert, ocluyendo el conducto auditivo externo con el trago o mediante una otoscopia neumática; si aparece nistagmo o síntomas vertiginosos con hipoacusia, es una fistula perilinfática; sin hipoacusia es un síndrome de tercera ventana por dehiscencia del canal semicircular superior, que puede estar acompañado de vértigo o nistagmo precipitado por el ruido, conocido como fenómeno de Tulio (23,24).

El segundo grupo corresponde a las patologías que duran entre minutos y horas: se debe evaluar la presencia de hipoacusia y realizar pruebas acumulétricas. Ahora bien, aunque estas pruebas resultan ser de utilidad en la evaluación inicial no permiten precisar las características de la hipoacusia, por esto siempre se deben solicitar pruebas de audiología básica, para definir si el problema es de percepción sensorial o por alteraciones en la conducción del sonido, que puede ser uni- o bilateral. De ser unilateral y fluctuante, asociada a otros síntomas otológicos como plenitud aural y tinnitus, es muy posible que se trate de hidropesía endolinfática (enfermedad de Ménière). Por el contrario, si es bilateral debe evaluarse la presencia de oscilopsia (alteración de la fijación de la mirada en movimiento por una alteración del reflejo vestibulo ocular). De estar presente, es muy posible que se trate de síndrome de Cogan, que adicionalmente puede presentarse con manifestaciones sistémicas como vasculitis, con afectación del sistema cardiovascular, neurológico y gastrointestinal. En ausencia de síntomas oculares (excepto con diagnóstico previo de queratitis sifilítica) es muy posible otosifilis (25).

El tercer grupo corresponde a las patologías de días y semanas de duración. En este grupo es muy importante evaluar los antecedentes. En el caso de las patologías de presentación aguda, indague sobre procesos infecciosos en las vías respiratorias altas previos al inicio del vértigo. De ser positivos, es necesario interrogar la asociación de síntomas auditivos (hipoacusia, acúfenos, tinnitus) en el momento del episodio vertiginoso. Si no se presentan,

considere una neuritis vestibular. En el caso de presentar síntomas otológicos, evalúe la presencia de parálisis facial y si está presente, tenga en cuenta el diagnóstico de síndrome de Ramsay Hunt. Si es negativo, estime la presencia de laberintitis. Por el contrario, cuando no hay antecedentes de proceso infeccioso en vías respiratorias altas, pero sí antecedente de trauma, descarte trauma laberíntico. En las patologías que duran de días a semanas y son de carácter recurrente, explore antecedentes de exposición crónica a sustancias ototóxicas. En ausencia del antecedente y cursando con hipoacusia sensorial unilateral, sospeche la presencia de un neurinoma del acústico (26).

### Causas comunes de vértigo periférico

#### *Episodio de vértigo de segundos de duración*

**Paroxismia vestibular.** Es un síndrome provocado por la compresión cruzada neurovascular del par craneal VIII causado por la elongación de las arterias que trascurren proximales al ángulo cerebeloso, que ocasionan alteraciones del nervio vestibulococlear (27). Se debe sospechar cuando existen: 1) ataques de vértigo rotatorio o posicional de segundos de duración, desencadenados por hiperventilación, asociado a hipoacusia y 2) tinnitus durante los ataques, no asociado con otros síntomas neurológicos y que mejoran con carbamazepina (28).

**Vértigo posicional paroxístico benigno.** Se produce básicamente por cambios de posición y es desencadenado por canalolitiasis o cupulolitiasis. El VPPB es el desorden vestibular más frecuente a lo largo de la vida, más frecuente en mujeres entre la quinta y séptima décadas de vida (29). Los pacientes reportan episodios periódicos de vértigo que duran un minuto o menos, con movimientos cefálicos desencadenados. El examen físico otorrinolaringológico es normal, sin pérdida de la audición, la prueba de Dix Hallpike es positiva, el diagnóstico se realiza con base en la historia clínica (30).

**Vértigo fóbico.** Las causas psiquiátricas como etiología de los síndromes vestibulares asociados a síntomas de trastornos depresivos, ansiedad o agorafobia corresponden a una causa significativa de mareo crónico y complejo que compromete las actividades cotidianas. El vértigo fóbico hace parte de los trastornos somatomorfos que sugieren una enfermedad física, en ausencia de hallazgos que sugieran patología orgánica. Se produce de forma más frecuente en pacientes de 20-50 años, con personalidad tipo A o rasgos obsesivos compulsivos; su presentación clínica se caracteriza por mareo postural e inestabi-



lidad para la marcha, ataques de vértigo de segundos de duración, desencadenados por estímulos situacionales y asociado a síntomas neurovegetativos; disminuye con la ingesta de alcohol o la actividad deportiva (31).

**Fístula perilinfática.** Es el paso de endolinfa o perilinfa del oído interno al oído medio, alrededor o a través de la membrana redonda, con origen iatrogénico en procedimientos quirúrgicos del estribo. Sin embargo, existen diferentes factores causales tales como trauma (barotrauma), erosivos (colesteatoma, tumores) y por aparición espontánea. Su diagnóstico se basa en la sintomatología de paciente caracterizada por vértigo episódico recurrente, que aparece con las maniobras de Valsalva y, adicionalmente, con sonidos fuertes, asociado a pérdida auditiva. Al respecto, el signo de Hennebert y la utilización de otoscopio neumático puede orientarnos en el diagnóstico (32,33).

**Dehiscencia del canal semicircular superior.** Se define como una comunicación anormal entre la fosa media y el canal semicircular superior, creando una tercera ventana móvil en el oído interno. Puede ser provocada por diversas causas, tales como defecto congénito, otitis media con colesteatoma, trauma entre otras (34). Los síntomas con los que cursan estos pacientes son vértigo y nistagmos inducidos por ruido o fenómeno de Tulio; por cambios de presión, evaluados con las maniobras de Valsalva o signo de Hennebert. La confirmación del diagnóstico se realiza con tomografía axial computarizada de oídos de cortes oblicuos multiplanares en el eje de los canales (35).

**Síndrome de Ramsay Hunt.** Es una parálisis facial asociada a herpes zóster ótico que puede estar relacionado con la aparición aguda de vértigo. El par craneal VIII puede estar comprometido por su proximidad al ganglio geniculado con vértigo, tinnitus e hipoacusia unilateral (36).

#### *Episodio de vértigo de horas duración*

**Hidropesía endolinfática (HE) o enfermedad de Ménière (EM).** Desencadena inflamación del laberinto membranoso, producida por exceso de endolinfa, lo que ocasiona crisis severas de vértigo de más de 20 minutos, con tinnitus, hipoacusia fluctuante y plenitud auricular (37). Según la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, se clasifica la enfermedad según los siguientes criterios: posible, en casos de vértigo rotatorio episódico o hipoacusia fluctuante, probable, si presenta un ataque de vértigo rotatorio de al menos 20 minutos, asociado a tinnitus e hipoacusia documentada; y definitiva como al menos 2 episodios de vértigo de 20 minu-

tos o de mayor duración, asociados a tinnitus o plenitud auricular e hipoacusia documentada con audiometría (38). Existen pruebas electrofisiológicas auditivas con evidencia científica variable: recientemente se han desarrollado técnicas de imagenología con Resonancia Magnética con gadolinio para confirmar el diagnóstico (39,40).

**Síndrome de Cogan.** Es un trastorno autoinmune raro de origen desconocido, caracterizado por oftalmopatía inflamatoria (principalmente queratitis intersticial) y manifestaciones audiovestibulares (fundamentalmente pérdida de audición de inicio agudo, acúfenos y vértigo). Arroja resultados negativos para la prueba de sífilis y tiene riesgo variable de desarrollar una enfermedad sistémica. El síndrome afecta a adultos de ambos géneros, con edad media de 30 años (41). El diagnóstico es fundamentalmente clínico, mediante los criterios establecidos por Haynes y sus colaboradores; quienes la clasifican según su forma de presentación en: típica, caracterizada por síntomas oculares como queratitis intersticial no sifilítica, síntomas audiovestibulares similares a EM y un intervalo de 2 años de inicio de los síntomas oculares y audiovestibulares; y presentación atípica, que se presenta con manifestaciones oculares inflamatorias con o sin queratitis intersticial, con síntomas audiovestibulares diferentes a EM, retraso de más de 2 años entre el inicio de síntomas oculares y vestibulares (42).

**Otosífilis.** Es una enfermedad crónica, congénita o producida por el *treponema pallidum*. Suele presentarse en etapas de sífilis secundaria, terciaria o congénita. Produce una osteítis del hueso temporal, edema endolinfático, endarteritis obliterante, fibrosis y atrofia del órgano de Corti y estría vascular, que conlleva a que los pacientes presenten sordera neurosensorial fluctuante de inicio súbito (75%), tinnitus (62%) y episodios vértigo recurrentes (45%) de horas de duración (43). Su diagnóstico se realiza principalmente con FTA-ABS positivo y el VDRL es solo positivo en el 75% de los casos (44).

#### *Episodio de vértigo de días y semanas duración*

**Neuritis vestibular.** Es una importante causa de vértigo y corresponde al 10% de los pacientes que consultan por esta razón en los servicios de urgencias. Es más frecuente en el adulto joven y no hay diferencias en el sexo. Suele estar precedida de un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas de 1-4 semanas, previo al proceso vertiginoso (45). Es producida por una infección viral del nervio vestibulococlear, lo que produce inflamación de este y posteriormente su atrofia. Se caracteriza por presencia de vértigo de inicio gradual, exacerbado con los

movimientos y alcanza su máximo apogeo sintomático a las 12-24 horas de iniciado. Posteriormente cede paulatinamente en unos días. Está asociado a náuseas, vómito intenso y sin síntomas óticos ni neurológicos. En el examen físico, se encuentra nistagmo unidireccional, espontáneo y horizontal, que cesa con la fijación; además, los pacientes tienden a caer hacia el lado afectado al evaluar la marcha (46). Se debe estar atento a diferenciar una causa de origen central, por ejemplo, realizando maniobras de impulso céfalico y pruebas de combinación de impulso céfalico, evaluación del nistagmo y test de asimetría (HINTS), cuya sensibilidad es de 100% y su especificidad del 96% (47).

**Laberintitis.** Es una inflamación del laberinto que puede producirse por bacterias, virus, sustancias químicas, reacciones autoinmunes, iatrogénicas, hemorragias, vasculitis o isquemia. Existen diferentes tipos de laberintitis, tales como bacteriana, meningocócica, serosa, circunscrita, toxica. Se presenta con nistagmo horizontal con componente rápido hacia el oído sano, vértigo rotatorio, náuseas y vómito. Los cambios de posición pueden aumentar los síntomas y puede presentar disminución de la audición y tinnitus transitorios (48).

**Trauma temporal.** Los pacientes con antecedentes de trauma craneoencefálico o cervical tienen una incidencia de vértigo del 24% y, generalmente, puede deberse a diferentes mecanismos, tales como vértigo posicional paroxístico benigno postraumático, concusión laberíntica, fístula perilinfática y fracturas del hueso temporal; los anteriores suelen presentarse tempranamente, dentro del lapso de las 24 horas primeras posteriores al trauma. Existen patologías desencadenadas por trauma que son menos frecuentes como hidropesía endolinfática y vértigo cervicogénico (49). Las fracturas del hueso temporal son una de las causas más frecuentes y se dividen en tres grupos: 1) longitudinales (70-90%), que ocurren por trauma en la región temporo-parietal y la línea de fractura compromete la parte superior externa del CAE y el tegmen timpani. Presentan otorragia, hipoacusia neurosensorial y vértigo; sin fractura del laberinto. 2) transversas, que se dan por traumas occipitales o frontales, inician en el foramen magnum, se extienden a través de la cóclea y el laberinto y terminan en la fosa media. Producen sordera total y vértigo. 3) Mixtas, que tienen fracturas de ambos trazos (50).

**Ototoxicidad.** Puede ser producida por diferentes agentes en los que se incluyen aminoglucósidos, medicamentos antimaláricos, diuréticos de ASA, quimioterapéuticos

como el cisplatino y químicos solventes industriales. El daño se genera a nivel vestibular y coclear. El vértigo suele ser persistente, asociado a hipoacusia neurosensorial bilateral y acúfenos (51).

**Neurinoma del acústico.** Es una neoplasia benigna que se origina de las células de Schwann del nervio vestibular, por lo que también es conocido como Schwannoma. Se presentan desde la cuarta hasta la sexta década de la vida. En su mayoría, estas neoplasias son unilaterales y de aparición espontánea (52). Su presentación bilateral se asocia con antecedentes de neurofibromatosis. Debido al lento crecimiento de la neoplasia una gran proporción de los pacientes son asintomáticos y cuando alcanza un tamaño considerable pueden generar sintomatología, caracterizada por hipoacusia neurosensorial progresiva unilateral, tinnitus, plenitud aural, hiperestesia facial, que aparece en tumores de más de 2,0 cm de diámetro. El 40% de los pacientes desarrolla vértigo que puede ser constante o episódico recurrente. Este es el síntoma que más deteriora la calidad de vida de los pacientes. Su diagnóstico puede realizarse por medio de resonancia magnética del ángulo pontocerebeloso y del conducto auditivo interno (53).

## Conclusiones

Como motivo de consulta, el vértigo periférico es común en los niveles de atención primaria. Sin embargo, en ocasiones, por la presentación del cuadro clínico, su diagnóstico es subestimado. Una de las dificultades para el médico de atención primaria es diferenciar entre un vértigo periférico y un vértigo central y, con ello, diferenciar entre las distintas formas de presentación de las alteraciones del equilibrio. Por lo que se recomienda a los médicos de atención primaria hacer una historia clínica enfocada, con un examen físico otoneurológico completo.

El vértigo posicional paroxístico benigno, la neuritis vestibular aguda y la enfermedad de Ménière son las tres patologías más frecuentes en la consulta de atención primaria. Por tanto, es imprescindible el conocimiento de su fisiopatología y el mejor abordaje de diagnóstico.

El algoritmo que se presenta propone una manera fácil y práctica, basada en las características clínicas y antecedentes del paciente para la identificación de estas patologías. Los pacientes están clasificados en tres grupos, con base en la duración del episodio.

Aprender a diferenciar las diversas etiologías de los síndromes vestibulares de origen periférico, por medio de una excelente valoración y teniendo claros los conceptos de cada patología involucrada, puede beneficiar a los pacientes, pues facilita brindar un tratamiento oportuno, lo que en definitiva mejora de su calidad de vida.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Fuentes de financiación

El presente artículo no tuvo fuentes de financiación.

### Referencias

1. Nieto A, Rivera T. Protocolo diagnóstico del vértigo. *Elsevier España Medicine*. 2015; 11(91): 5467-71.
2. Hogue JD. Office Evaluation of Dizziness. *Prim Care-Clin Off Pract*. 2015; 42(2): 249-58.
3. Branch WT, Barton JS. Approach to the patient with dizziness. *Up to Date*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
4. Saccomano SJ. Dizziness, vertigo and presyncope: what's the difference? *Nurse Pract* 2012; 37(12): 46-52.
5. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol — Head Neck Surg*. 2007; 133(2): 170-6.
6. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. En: *Furman JM, Lempert T. Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2016.
7. Lee JD, Kim C-H, Hong SM, Kim SH, Suh M-W, Kim M-B, et al. Prevalence of vestibular and balance disorders in children and adolescents according to age: A multi-center study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Elsevier Ltd; 2017; 94: 36-9.
8. Lopez-Gentili LI, Kremenutzky M, Salgado P. A statistical analysis of 1300 patients with dizziness-vertigo. Its most frequent causes. *RevNeurol*. 2003; 36(5): 417-20.
9. Dros J, Maarsingh OR, van der Horst HE, Bindels PJ, Ter Riet G, van Weert HC. Tests used to evaluate dizziness in primary care. *CMAJ*. 2010; 182(13): E621-31.
10. Altamar G, Curcio CL, Rosso V, Osorio JL, Gómez F. Evaluación del mareo en ancianos en una clínica de inestabilidad, vértigo y caídas. *Acta Médica Colomb*. 2008; 33(1): 2-10.
11. Sczepanek J, et al.: Newly diagnosed incident dizziness of older patients: a follow-up study in primary care. *BMC Family Practice* 2011; 12: 58.
12. Kronke K. Dizziness in Primary Care. *West J Med* 1995; 162(1): 73-74.
13. García JM, Peñaranda A. Vértigo y alteraciones del equilibrio. En Peñaranda A, Et al. *Manual de otorrinolaringología, cabeza y cuello*. 1st ed. Colombia: Amolca; 2007.
14. Ballve-Moreno JL, Carrillo-Muñoz R, Villar-Balboa I. Effectiveness of the Epley's maneuver performed in primary care to treat posterior canal benign paroxysmal positional vertigo: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 179.
15. Molnar A, McGee S. Diagnosing and treating dizziness. *Med Clin North Am* 2014; 98(3): 583-96.
16. Newman-Toker DE. Symptoms and signs of neuro-otologic disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2012; 18(5): 1016-40.
17. Konrad HR. Vertigo and Associated Symptoms. En: *Walker HK, Hall D, Hurst JW, Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Alanta: Butterworths; 1990.
18. Post RE, Dickerson LM. Dizziness: A diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2010; 82(4): 361-8.
19. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med*. 1999; 107(5): 468-78.
20. Wasay M, Dubey N, Bakshi R. Dizziness and yield of emergency head CT scan: is it cost effective? *Emerg Med J*. 2005; 22(4): 312.
21. Grill E, Penger M, Kentala E. Health care utilization, prognosis and outcomes of vestibular disease in primary care settings: systematic review. *J Neurol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016; 263(1): 36-44.
22. Plaza -Mayor G, Onrubia T, Hernández- Carnicero A. Diagnóstico y tratamiento del vértigo periférico. *Jano* 2009; (1749): 48-56.
23. Sura D, Newell S. Vertigo-diagnosis and management in the primary care. *Br J Med Pr*. 2010; 3(4): a351.
24. Stott CC, Tabilo PC, Albertz NA, Toro CA. Fistula perilinfática traumática: Entidad otorrinolaringológica poco frecuente Traumatic perilymphatic fistula : A rare otorhinolaryngological entity. *Casos clínicos Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2008; 68: 283-7.
25. Busquets C, Faulí A. Síndrome de Cogan. *Semin la Fund Española Reumatol*. 2012; 13(3): 103-9.
26. Chawla N, Olshaker JS. Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *Med Clin North Am*. 2006; 90(2): 291-304.
27. Hüfner K, Barresi D, Glaser M, Linn J, Adrion C, Mansmann U, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic features and medical treatment. *Neurology*. 2008; 71(13): 1006-14.
28. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Vestibular paroxysmia: a treatable neurovascular cross-compression syndrome. *J Neurol Springer Berlin Heidelberg*; 2016; 263(1): 90-6.
29. Kunel'skaya NL, Guseva AL, Baibakova EV, Chistov SD, Chugunova MA. The efficacious algorithm for the diagnostics and treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Vestn Otorinolaringol*. 2015; 80(5): 19-22.

30. Evren C, Demirbilek N, Elbistanlı MS, Köktürk F, Çelik. Diagnostic value of repeated Dix-Hallpike and roll maneuvers in benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83(3): 243-8.
31. Brandt T, Diferential Diagnostics: Peripheral Versus Central Vertigo .En: Brandt T, Dieterich M, Strupp M, Vertigo and Dizziness Common Complaints, Thomas Brandt, 2nd Ed. Munich: Springer-Verlag London Limited; 2005.
32. Al Felasi M, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Perilymphatic fistula of the round window. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011; 128(3): 139-41.
33. Markou K, Rachovitsas D, Veros K, Tsiropoulos G, Tsaligopoulos M, Psillas G. Perilymphatic fistula of the round window after whiplash injury: Another cause of inner ear conductive hearing loss. *Am J Otolaryngol-Head Neck Med Surg*. 2014; 35(6): 822-5.
34. Yew A, Zarinkhou G, Spasic M, Trang A, Gopen Q, Yang I. Characteristics and management of superior semicircular canal dehiscence. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2012; 73(6): 365-70.
35. Chien WW, Carey JP, Minor LB. Canal dehiscence. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(1): 25-31.
36. Valerio E, Cutrone M, Gentilomo C, Baraldi E, Ravagnan E. Ramsay Hunt Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2015; 52(5): 554-5.
37. Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Ménière's disease. *Bmj*. 2014; 349: g6544.
38. Grkov R, Pyyk I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol*. 2016; 263: 71-81.
39. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Ménière's disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2016; 2: 16028.
40. Lopez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *Journal of Vestibular Research*; 2015;25(1): 1-7.
41. Singer O. Cogan and Behcet syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(1): 75-91.
42. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Autoimmunity Reviews Cogan syndrome Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(4-5): 351-4.
43. Garcia-Berrocal JR, Gorriz C, Ramirez-Camacho R, Trinidad A, Ibanez A, Rodriguez Valiente A, et al. Ootosyphilis mimics immune disorders of the inner ear. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(7): 679-84.
44. Phillips JS, Gaunt A, Phillips DR. Ootosyphilis: a neglected diagnosis? *Otol Neurotol*. 2014; 35(6): 1011-3.
45. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009; 29(5): 473-81.
46. Murtagh J. Dizziness (vertigo). *Aust Fam Physician*. 1991; 20(10): 1483-5, 1488, 1490.
47. Cohn B. Can bedside oculomotor (HINTS) testing differentiate central from peripheral causes of vertigo? *Ann Emerg Med*. 2014; 64(3): 265-8.
48. Bertholon P, Karkas A. Otologic disorders causing dizziness, including surgery for vestibular disorders En: Furman JM, Lempert T. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Amsterdam Elsevier. 2016.
49. Friedman JM. Post-traumatic vertigo. *Med Heal R I*. 2004; 87(10): 296-300.
50. Fife TD, Kalra D. Persistent vertigo and dizziness after mild traumatic brain injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1343(1): 97-105.
51. Sedó-Cabezón L, Boadas-Vaello P, Soler-Martín C, Llorens J. Vestibular damage in chronic ototoxicity: A mini-review. *Neurotoxicology*. 2014; 43: 217.
52. Myrseth E, Pedersen PH, Møller P, Lund-Johansen M. Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? *Acta Neurochir*. 2007; 149(7): 647-60.
53. Myrseth E, Moller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated Vestibular Schwannoma: Vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. *Neurosurgery*. 2006; 58(7): 67-76.



# LIPOHIPERTROFIA: CONOCIMIENTO Y EDUCACIÓN AL TRATAMIENTO CON INSULINA EN LA DIABETES MELLITUS

SANDRA MILENA CANO IBARRA<sup>1</sup>, GLORIA LASTRE AMELL<sup>3</sup>, MARÍA ALEJANDRA ORÓSTEGUI SANTANDER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Enfermera. Doctora en Ciencia, mención: gerencia. Magister en Enfermería. Especialista en Salud Ocupacional. Docente e investigadora. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. [orcid.org/0000-0003-0153-1615](https://orcid.org/0000-0003-0153-1615)

<sup>2</sup> Enfermera. Magister en Salud Pública. Docente e investigadora. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. [orcid.org/0000-0002-8855-3931](https://orcid.org/0000-0002-8855-3931)

<sup>3</sup> Enfermera. Doctorante en Educación. Magister en Educación. Directora programa de Enfermería e investigadora. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. [orcid.org/0000-0003-2218-6734](https://orcid.org/0000-0003-2218-6734)

Correspondencia: Sandra Milena Cano Ibarra, calle 79 No. 42-329, edificio Villa del jardín apartamento 4G, teléfono 301-5019859, Barranquilla Atlántico, Colombia. [scano1@unisimonbolivar.edu.co](mailto:scano1@unisimonbolivar.edu.co)

Recibido: 23 de noviembre de 2016      Aceptado: 25 de abril de 2017

## Resumen

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica que, una vez diagnosticada, genera cambios en el estilo de vida del paciente. Para lograr un tratamiento óptimo y evitar complicaciones posteriores, como lipohipertrofia por el aumento en el uso de la insulina, es de vital importancia que se brinde a los pacientes y el personal médico una adecuada educación, para que adquieran conocimientos y habilidades en la aplicación de la inyección de insulina. La lipohipertrofia se presenta por acumulación de grasa subcutánea en el sitio donde se inyecta constantemente la insulina. **Objetivo:** describir la lipohipertrofia en pacientes con diabetes mellitus, los conocimientos y educación que debe adquirir con respecto al tema. **Metodología:** se realizó una revisión de literatura en las bases de datos SciELO, Ovid, Medline, PubMed, ScienceDirect y Elsevier, que permitió identificar 71 artículos, de los cuales 50 cumplían con los criterios y pertinencia de la búsqueda. **Resultados:** se seleccionó la información más completa y pertinente de las bases de datos, respecto a la lipohipertrofia, conocimiento, educación y tratamiento con insulina en la diabetes Mellitus. **Conclusión:** esta revisión permitió determinar que la lipohipertrofia, una complicación secundaria del tratamiento con insulina en la diabetes Mellitus; se origina en factores tales como la técnica de aplicación y rotación inadecuadas de los puntos de inyección, el escaso conocimiento de los pacientes acerca del tratamiento y la falta de educación del personal sanitario con respecto al uso de las técnicas de aplicación de la insulina.

**Palabras clave:** hipertrofia; conocimiento; educación; diabetes mellitus; insulina.

## LIPOHYPERTROPHY: KNOWLEDGE AND EDUCATION TO TREATMENT WITH INSULIN IN DIABETES MELLITUS

### Summary

**Introduction:** Diabetes mellitus type 1 is a chronic disease that, once diagnosed, generates changes in the patient's lifestyle. In order to achieve optimal treatment and avoid subsequent complications, such as lipohypertrophy caused by the increase in the use of insulin, it is vital that patients and medical personnel receive adequate education, so that they acquire knowledge and skills related to the application of the insulin injection. Lipohypertrophy occurs due to the accumulation of subcutaneous fat at the site where insulin is repeatedly injected. **Objective:** To describe lipohy-



perthrophy in patients with diabetes mellitus, as well as the knowledge and education that should be acquired on the subject. Methodology: A review of the literature in the databases SciELO, Ovid, Medline, PubMed, ScienceDirect, and Elsevier was carried out, from which 71 articles we identified, and of which 50 met the criteria and were relevant to the search. Results: The most complete and pertinent information was selected from the databases regarding lipohypertrophy, knowledge, education, and insulin treatment in diabetes mellitus. **Conclusion:** This research allowed us to determine that lipohypertrophy, a secondary complication of insulin treatment in diabetes mellitus, is caused by factors such as an inadequate application technique and inadequate rotation of the injection sites, as well as the lack of knowledge that patients have regarding the treatment, and the lack of education of health personnel when it comes to the use of insulin application techniques.

**Keywords:** hypertrophy; knowledge; education; Mellitus diabetes; insulin..

## LIPOHIPERTROFIA: CONHECIMENTO E EDUCAÇÃO AO TRATAMENTO COM INSULINA NA DIABETE MELLITUS

### Resumo

**Introdução.** A diabetes mellitus tipo 1 é uma doença crônica que, uma vez diagnosticada, gera mudanças no estilo de vida do paciente. Para obter um tratamento ótimo e evitar complicações posteriores, como lipohipertrofia pelo aumento no uso da insulina, é de vital importância proporcionar aos pacientes e o pessoal médico uma adequada educação, para que adquiram conhecimentos e habilidades na aplicação da injeção de insulina. A lipohipertrofia se apresenta por acumulação de gordura subcutânea no lugar onde se injeta constantemente a insulina. **Objetivo:** descrever a lipohipertrofia em pacientes com diabetes mellitus, os conhecimentos e educação que deve adquirir com respeito ao tema. **Metodologia:** se realizou una revisão de literatura nas bases de dados SciELO, Ovid, Medline, PubMed, ScienceDirect, Elsevier, que permitiu identificar 71 artigos, dos quais 50 cumpriam com os critérios e pertinência da busca. **Resultados:** seleccionou-se a informação mais completa e pertinente das bases de dados, com relação à lipohipertrofia, conhecimento, educação e tratamento com insulina na diabetes Mellitus. **Conclusão:** esta revisão permitiu determinar que a lipohipertrofia, uma complicação secundária do tratamento com insulina na diabetes Mellitus, origina-se em fatores tais como a técnica de aplicação e rotação inadequadas dos pontos de injeção, o escasso conhecimento dos pacientes sobre o tratamento e a falta de educação do pessoal sanitário com relação ao uso das técnicas de aplicação da insulina.

**Palavras-chave:** hipertrofia; conhecimento; educação; diabetes mellitus; insulina.

### Introducción

La diabetes mellitus (DM) se convierte en un gran desafío para las personas que la padecen, pero no tanto por la enfermedad misma sino por el desconocimiento de las consecuencias y complicaciones puede desarrollar en el transcurso de su vida y que no están directamente derivadas de la enfermedad. Por ejemplo, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), padecimiento más frecuente a edad temprana, preferentemente en niños y adolescentes, se caracteriza por requerir insulina diariamente. El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) demostró que más del 50% de las personas que padecen de diabetes mellitus

tipo 2 necesita casi siempre adicionar insulina a su tratamiento, por lo que es necesario que los pacientes con esta patología empleen una adecuada técnica de inyección, para prevenir la formación de lipohipertrofia (LH) (1). Además, cada vez, más personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ven que la insulina se suma a su medicación hipoglucemiante o que la sustituye completamente. La introducción de la insulina humana en los tratamientos ha reducido la aparición de lesiones en la piel lipohipertrofica. Pero la técnica de inyecciones repetitivas en la misma zona, la reutilización de agujas, la profundidad de la aplicación de insulina y la insuficiente desinfección de la piel generan riesgo de desarrollar este tipo de lesiones

(2). Así pues, el propósito de este artículo es revisar la literatura en relación con la lipohipertrofia desarrollada por pacientes con DM y determinar cuáles son los conocimientos y educación sobre su tratamiento con insulina que deben poseer los pacientes y el personal de salud.

### Metodología

Se realizó una revisión de la literatura a través de las bases de datos bibliográficas PubMed, Medline, ScienceDirect, ScienceOpen, Elsevier, PubReader, MDedge y otras publicaciones. La revisión se hizo con los descriptores de salud para la búsqueda de lipohipertrofia, diabetes mellitus, insulina, conocimiento de la diabetes y educación al paciente. Se obtuvieron 71 fuentes bibliográficas pertinentes. Acto seguido, las autoras dieron lectura por separado a los resúmenes de los artículos y luego, en conjunto, hicieron una selección de aquellos que se consideraron más relevantes y que abordaban el tema de acuerdo con los propósitos de la investigación. Finalmente, se determinó que 50 estudios cumplían todos los requisitos necesarios para el análisis. Se trata de materiales publicados desde 1984 hasta 2015 (la tabla 1 muestra la estrategia de búsqueda y proceso de selección de los estudios sobre DM y educación al paciente y personal médico).

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda y proceso de selección

Artículos	No.
Revisados	71
Seleccionados	49
Excluidos	22
<b>Libros</b>	3
<b>Bases de datos</b>	
PubMed	32
PubReader	1
Elsevier	1
Medline	1
MDedge	1
Theime	1
ScienceOpen	1
ScienceDirect	2
IBIMA publishing	2
<b>Revistas no indexadas</b>	7
<b>Libros (luego del análisis)</b>	1

### Resultados

A continuación, se describen la lipohipertrofia, los conocimientos y educación que deben tener los pacientes con DM con respecto al tema de investigación, determinados luego de la revisión de literatura.

#### *Lipohipertrofia, causas y desarrollo*

La LH se desarrolla a cualquier edad y en cualquier sitio de aplicación de la inyección, como producto de las inyecciones frecuentes, la duración del tratamiento, una inapropiada técnica de inyección, calidad deficiente de la aguja y las propiedades fisicoquímicas de las insulinas y la respuesta individual. El tamaño de la LH varía en un amplio intervalo que al inicio puede ser muy doloroso para el paciente (3-5).

En la actualidad, la lipohipertrofia es reconocida como una complicación de la terapia con insulina. La aplicación de insulina en un sitio con LH puede dar lugar a la absorción errática del fármaco, lo que posibilita un mal control de la glucemia. El uso adecuado de la técnica de rotación de la inyección puede reducir la formación de LH, pero no la previene totalmente (6).

Estudios realizados sobre esta temática coinciden en que, en algunos pacientes, la insulina puede generar efectos no deseados como reacciones alérgicas. Vale mencionar que estos efectos han disminuido a menos del 1,0% desde que se introdujo la insulina humana recombinante; la lipoatrofia y lipohipertrofia aún siguen siendo las complicaciones más frecuentes, debidas a la administración de insulina (7,8). La segunda adquiere importancia particular, debido a que se han notificado casos de absorción irregular y, por tanto, los niveles de glucemia pueden volverse fluctuantes (8-11).

Para tomar correctivos es necesario tener como referencia estudios de investigación con monitorización continua de glucosa y que hayan obtenido resultados significativos entre las diferencias diarias de glucosa y la gravedad de sitio de la inyección con LH (12). Aunque se ha investigado poco sobre la absorción de insulina a partir del tejido lipohipertrófico, se ha determinado que la absorción de insulina isófana (NPH) es marcadamente defectuoso en los sitios de inyección anormales (13) y que la absorción de la insulina regular (Actrapid) se retrasa, determinada por el aclaramiento 125I-insulina (14). Este análisis demuestra la magnitud del problema que existe en el tratamiento y también que es de importancia clínica, debido

a que las formulaciones con la insulina dan paso a los análogos de insulina (15-18).

Perciun (19), en su reciente investigación para diagnosticar distrofias locales relacionadas con insulina y su dinámica, por medio de un ultrasonido (US) subcutáneo (SC) y comparando de datos clínicos, utilizó la técnica de los US, que se usa para mejorar la técnica de inyección de insulina, mediante la identificación del espesor real de cutis/hipodermis (CST, por sus siglas en inglés). El examen clínico puso en evidencia tres tipos de distrofia locales: hipertrofia, bultos nodulares y atrofia. Esta técnica permitió confirmar los hallazgos clínicos y, por otra parte, diagnosticar la localización, tamaño, profundidad y estructura eco. Al ser un término comparativo, así como una condición para la mejora de la técnica de inyección, el mapeo de CST normal podría ser también parte de una educación específica continua de los pacientes tratados con insulina. Vale tener en cuenta también que un estudio realizado anteriormente por el autor había permitido evaluar los resultados de inyecciones de insulina por medio de un aspecto ecográfico del tejido subcutáneo (20).

### **Prevalencia y factores asociados con lipohipertrofia**

La prevalencia de la diabetes en la población mundial está en aumento. La disparidad en la disponibilidad y asequibilidad de la atención de la diabetes, así como el bajo conocimiento de la enfermedad y la falta de un buen control de la glucemia aumentan la carga de la enfermedad y, por ende, a la aparición temprana de complicaciones relacionadas con el uso de la insulina (21). Este tipo de complicación dermatológica, como la LH, en los sitios de administración de insulina, es común en los niños con diabetes tipo 1. Estas complicaciones pueden ser dolorosas y deformantes y pueden influir en el control glucémico de los pacientes (22).

De acuerdo Van Munster et al., existen estudios que se hicieron para detectar la presencia de LH, por inspección y palpación, en los que se tuvieron en cuenta las últimas 4 lecturas de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y otros factores que pueden afectar la LH. En ellos se demostró que todos los pacientes con grados 1 y 2 de LH tenían niveles de HbA1c similares a los de pacientes sin lipohipertrofia, pero esta se relaciona de manera significativa con la dosis de unidades de insulina por kilogramo de peso corporal. La LH se relaciona también con la duración de la diabetes; el lavado de las

manos antes de las inyecciones; tipo de insulina; con el número de inyecciones por día; la frecuencia de cambio de la aguja; la persona que pone la inyección; el historial de atopia y, finalmente con el grado de educación de la madre del menor con diabetes (23). A esto se asocia el índice de masa corporal, por lo que los niños con LH necesitan una dosis significativamente mayor de unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para lograr un control adecuado en comparación con los niños sin LH (24).

Asimismo, también se ha estimado la prevalencia de la LH en pacientes con DMT2 tratados con insulina, donde se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de la LH, como la duración de la diabetes, la longitud de la aguja, la duración de la terapia con insulina, la falta de rotación sistemática de los sitios de inyección y un control insuficiente de la glucemia (25).

Por lo anterior, durante décadas, la lipohipertrofia ha sido reconocida como una complicación propia de la terapia con insulina y su prevalencia sigue siendo alta, a pesar de los avances en la tecnología médica: alrededor del 20-30% de los pacientes con DMT1, y alrededor de un 4% de los pacientes con DMT2, desarrollan lipohipertrofia (26). Factores como la edad, el sexo, el nivel de educación, el índice de masa corporal (IMC), el tipo de diabetes, el período de uso de la insulina y el lugar de la inyección influyen significativamente en el desarrollo de lipodistrofia inducida por insulina (27).

Autores como Ji J. y Lou Q (28) refieren que la eficacia de la terapia de inyección en la diabetes depende de la técnica correcta de inyección, la cual los profesionales de salud debemos conocer, para poder proporcionar a los pacientes una adecuada orientación. A fin, por ejemplo, de evitar que los pacientes que sigan inyectándose en zonas con LH, lo que frecuentemente les produce sangrado y moretones, que, además, demuestran que existe relación significativa entre la frecuencia de reutilización de agujas y la lipohipertrofia.

Cabe destacar que el control glucémico deficiente, con niveles erráticos de glucosa en sangre, que se manifiesta como la hiperglucemia recurrente, con episodios impredecibles de hipoglucemia es un problema que aún se enfrenta hoy en la práctica clínica diaria. Las causas incluyen el mal desempeño o el fracaso de hipoglucemiantes oral. A pesar de estar en tratamiento con insulina (38% de los pacientes con diabetes tipo 2 que requieren tratamiento con insulina después de 10 años) por DMT1

los pacientes diabéticos siguen teniendo concentración fluctuosa de glucosa. El control inadecuado de la glucemia en los pacientes tratados con insulina se debe a lipohipertrofia inducida por la insulina (26). A lo anterior, se suma el trauma mecánico de las inyecciones, el criotrauma de la insulina refrigerada y la mediación inmune (29).

Un estudio comparativo llevado a cabo con pacientes con DTM1, en el que se utilizaron simultáneamente sensores Dexcom G4 Platinum en uno con lipohipertrofia y otro con tejido normal, durante 2 semanas, dio como resultado una diferencia relativa en los sensores del tejido con LH, mostrando exactitud igual o ligeramente superior que los sensores en tejido normal, en los que fue evidente en todos rangos de glucosa, con una media general relativa de 10,0% para los sensores en el tejido lipohipertrófico (30).

En cuanto al uso de sensores, existen dudas sobre si estos causan daño a la piel o al tejido subcutáneo, debido a las inserciones repetidas en la misma zona, puesto que la punta del sensor podría inducir traumatismo local agudo y posiblemente más reacciones crónicas de la piel (31). Por lo tanto, se sugiere seguir trabajando para cuantificar los riesgos potenciales del uso de sensores en las zonas de LH durante períodos más largos (32).

La prevalencia de la LH ha aumentado tanto que no puede ignorarse. Por lo que el profesional de enfermería debe esforzarse para examinar a cada persona que utiliza insulina en su tratamiento. Cuando una persona inicia tratamiento, parte importante de la educación que debe recibir es destacar la importancia de utilizar los materiales y técnica correcta de la inyección (33).

### **Conocimiento a la asistencia del paciente diabético**

De acuerdo con los informes para el mejoramiento de la salud del paciente diabético, se pueden encontrar avances en cuanto a tecnologías nuevas y necesarias, en los cuales el paciente debe tener todo el conocimiento acerca de las nuevas disposiciones de la asistencia al paciente con tratamiento insulínico.

En la actualidad, existe una cantidad creciente de tecnología al alcance de estos pacientes, tales como los cambios introducidos en los medidores de glucemia capilar, resumidos fundamentalmente en mayor rapidez y necesidad de muestra menor (34).

En consecuencia, la terapia con infusores de insulina se convierte en una alternativa terapéutica para tener en cuenta. El tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina es actualmente la mejor vía fisiológica para reemplazar tanto el componente basal de la secreción de insulina, como los picos de secreción insulínica en respuesta a la ingesta. En el momento actual, este tipo de terapia es calificada como segura y resulta ser una buena alternativa de tratamiento en adultos, adolescentes y niños con DM (35).

Otro aspecto de creciente interés por este campo es la introducción de las modernas tecnologías de la comunicación que proveen una mejor calidad asistencial, entre estas podemos mencionar la telemedicina que combina las telecomunicaciones y tecnologías de la información para proporcionar servicios sanitarios independiente de la localización física de proveedores, pacientes, historias clínicas o equipos. Los nuevos conceptos de gestión sanitaria buscan ofrecer servicios novedosos como la teleconsulta o el telecuidado, que proporcionan ventajas en el acceso a los servicios sanitarios, en la calidad del cuidado proporcionado, en el coste de la provisión de servicios sanitarios o en la educación de las personas implicadas en la asistencia del paciente. Por lo tanto, el objetivo final es la consecución del cuidado compartido y, a la vez, potenciar el papel del paciente en el autocuidado, por medio de una autonomía supervisada (36).

En el avance de nuevos estudios y tecnología realizados en los últimos años, se han identificado importantes temas relacionados con la inyección, la longitud y calibre de la aguja, el IMC, la piel y el espesor del tejido subcutáneo, la resuspensión de insulinas nubladas, las fugas, la elección y rotación del lugar de la inyección, el pellizcar un pliegue de piel y la lipohipertrofia. Por lo que es de gran interés revisar las investigaciones actuales y hacer comparaciones en relación con la terapia de inyección de insulina, para así proporcionar información de traslación práctica sobre la técnica de inyección, las técnicas de enseñanza y aprendizaje específicas para la administración de insulina, y las implicaciones para la educación y el apoyo de autocontrol de la DM (37).

Los últimos avances aportan conocimiento de cómo se debe llevar un apropiado tratamiento. Se recomienda, por ejemplo, el uso de agujas cortas para reducir al mínimo las inyecciones intramusculares involuntarias que pueden aumentar la formación de LH. Al respecto, ac-

tualmente, la aguja más segura para los niños parece ser la de la pluma de 4 mm; sin embargo, cuando se utiliza en niños de 2-6 años, se debe utilizar la técnica de pliegue, conocida también como piel pellizcada (38).

En otra revisión en relación con el tema, se encontró que la rotación correcta del sitio de la inyección es el factor fundamental en la prevención de LH. La rotación correcta se asocia con una reducción de la variabilidad de la glucosa, la hipoglucemia, el consumo de insulina y los costos del tratamiento (39).

Por otra parte, aportes de otros autores recomiendan utilizar la aguja PEN de 4 mm para evitar la inyección intramuscular, asegurar un buen control glucémico y, por ende, evitar la LH. En ellos, se concluye que es importante utilizar este tipo de aguja para la administración del tratamiento con insulina en los pacientes que la requieran (40, 41).

### **Educación para el paciente con tratamiento insulínico**

Estudios recientes hacen diversas recomendaciones en cuanto a la técnica de inyección de los pacientes con diabetes, asimismo ofrecen recomendaciones específicas para profesionales de la salud. En ese sentido, este artículo proporciona información de revisión de estudios basados en la evidencia en relación con la técnica de inyección y la teoría de la enseñanza y aprendizaje de la mejor técnica. Los educadores en diabetes necesitan reevaluar el modo en que proporcionan instrucciones sobre la administración de insulina y otros medicamentos inyectables.

Investigaciones en relación con la piel y el espesor subcutáneo revelan que las agujas cortas pueden ser apropiadas para la mayoría de los pacientes, independientemente de su IMC. Además, la reevaluación periódica de la técnica de inyección, incluyendo la suspensión de insulinas nubladas y la inspección de los lugares de inyección para lipohipertrofia, es un aspecto crítico del papel del educador en diabetes (42).

La LH, hoy por hoy, es un problema común en los pacientes tratados con insulina. Por lo que se necesitan más esfuerzos para educar a los pacientes y al personal de salud en cuanto a intervenciones simples, como el uso de agujas cortas y la rotación frecuente de los sitios de

inyección de insulina, a fin de evitar la LH y mejorar el control glucémico (43).

A pesar de los avances en la tecnología, la LH inducida por insulina sigue siendo una causa común, pero ignorada, del control glucémico insuficiente desde tiempos pasados, por lo cual no debemos permitir que esta situación siga presentándose. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para detectar LH durante la revisión clínica diabética, mediante inspección y palpación de los puntos de inyección. La educación para los médicos, los enfermeros y los pacientes sobre el reconocimiento y el tratamiento de la LH es aconsejable (26), por lo que se debe prestar atención cuidadosa a la enseñanza de métodos correctos de la técnica de inyección de insulina (44).

### **Recomendaciones para evitar la aparición de lipohipertrofia**

Dentro de los pilares fundamentales en el tratamiento de la diabetes las inyecciones requieren de una técnica adecuada que garantice el ingreso de la insulina a los tejidos subcutáneos y, con ello, evitar complicaciones comunes como la LH. Diversas publicaciones señalan pautas acerca de las mejores prácticas de inyección basada en la evidencia (45). Una recomendación importante para mejorar la técnica es utilizar el pliegue cutáneo (46,47).

Ahora bien, a pesar de estar utilizando los nuevos análogos de insulina, se presentan muchos casos de LH. Para resolver este problema, en primera instancia, puede ser suficiente cambiar el sitio de la inyección, pero esto no garantiza que no se desarrolle LH posteriormente. Por lo anterior, se recomienda la inspección de los lugares de inyección en cada visita al médico, lo que ayudará a la detección temprana de esta complicación (29, 48).

Por otro lado, es de gran importancia que los educadores reevalúen la forma en que proporcionan instrucciones para la administración de la insulina. A su vez, es necesario crear conciencia de que es un proceso continuo, en el que se debe reevaluar periódicamente la técnica de inyección e inspeccionar las zonas de aplicación de la insulina (42). Hasta donde sabemos, además de la reacción inmune local a los cristales de insulina, el uso frecuente de la misma aguja, la falta de rotación de los puntos de inyección y el uso de los pliegues de la piel, favorecen el desarrollo de LH en los pacientes (48, 49). Por lo ante-



rior, y reconociendo que la administración de la insulina es a menudo difícil, la prevención es vital y puede lograrse mediante la educación en la enfermedad y sobre las mejores técnicas de inyección desde el momento mismo de su diagnóstico (50).

## Conclusiones

La literatura médica nos muestra que la prevalencia de la LH es cada día más frecuente en el paciente diabético, por lo cual debe prestarse más atención a esta complicación. Del mismo modo, la revisión del tema permitió identificar que deben buscarse nuevas estrategias educativas para la prevención de la LH; sin embargo, en los estudios publicados entre los años 2012 y 2015, se evidencian coincidencias con estudios anteriores, en cuanto a definición de la LH, factores de riesgo, posibles causas, técnica de administración y tratamiento de la patología.

Sin embargo, es importante destacar que los últimos estudios apuntan a la importancia de la educación terapéutica, debido a que muchos pacientes, familiares, cuidadores y hasta personal sanitario no poseen conocimientos suficientes acerca de los cuidados, técnica adecuada de aplicación de la inyección y la manera de detectar la LH.

La revisión del tema, sumada a la alta prevalencia en los últimos años de la LH en el paciente diabético, permite concluir que la falta de conocimiento y educación del paciente se debe en gran parte al equipo de salud. Puesto que el rol de los profesionales de estos profesionales es fundamental para un adecuado manejo del tratamiento, ya que una correcta técnica de inyección y la valoración y seguimiento de los sitios utilizados previenen o retardan la aparición de LH. Del mismo modo, es importante implementar estrategias conductuales y psicosociales sobre el tema y que se lleven a cabo nuevos estudios de investigación a fin de mejorar el tratamiento de la DM y patologías relacionadas, como la LH.

## Declaración de conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en la revisión de literatura, artículos e investigaciones consultadas.

## Referencias

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen TM, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diab Int.* 2002; 19(3): 71-6.
3. Volkova N, Davidenko I. Lypohypertrophy in patients receiving insulin therapy: state of the art. *Diabetes Mellitus. Diagn Manag Treat.* 2011; 2: 80-3.
4. Wallymahmed M, Littler P, Clegg C., Haqqani M. & MacFarlane, I. A. "Nodules of Fibrocollagenous Scar Tissue Induced by Subcutaneous Insulin Injections: A Cause of Poor Diabetic Control," *Postgraduate Medicine Journal*, 2004; 80 (950): 732-3.
5. Hofman P, et al. "Defining the Ideal Injection Techniques when Using 5-mm Needles in Children and Adults," *Diabetes Care*, 2010; 33 (9): 1940-4.
6. Dar I, Dar S, Wani S. Insulin lipohypertrophy: A non-fatal dermatological complication of diabetes mellitus reflecting poor glycemic control. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013. 1(2): 106-8.
7. Röcken M, Strölin A. Hautkrankheiten und Diabetes Mellitus. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Klaus-Henning V, Mehnert H. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Deutschland: 6 Auflage; 2011. p. 524-9.
8. Heinemann L. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4(3): 750-3.
9. Behm B, et al. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(10): 1203-11.
10. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(4): 869-98.
11. Van Hattem S, Bootsma A, Thio H. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75(11): 772, 774, 776-7 passim.
12. Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 167-73.
13. Thow J, Johnson A, Marsden S, Taylor R, Home PD. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet Med.* 1990; 7: 795-9.
14. Young R, Hannan W, Frier B, Steel J, Duncan L. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care.* 1984; 7: 479-80.
15. Griffin M, Feder A, Tamborlane W. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care.* 2001; 24(1): 174.
16. Del Olmo M, Campos V, Abellán P, Merino-Torres J, Piñón F. A case of lipoatrophy with insulin detemir. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80(1): e20-1.
17. Ampudia J, Hasbum B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is

- there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 953-4.
18. Radermecker R, Piérard G, Scheen A. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(1): 21-8.
  19. Perciun R, Mihiu M. The Subcutis Ultrasound Map of Type 1 Diabetic Children Improves the Diagnosis of Local Dystrophies and Insulin Injection Technique, *Pediatrics Research International Journal*, Vol. 2014 (2014). DOI: 10.5171/2014.402780
  20. Perciun, R. "Aspecto ecográfico del tejido subcutáneo Distrofias como resultado de inyecciones de insulina," *Médico ecografía*, 2010; 12 (2): 104-9.
  21. Manjula G, Saravana A. Problems Associated with insulin administration among patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Impact Factor* (2013): 4.438.
  22. Van Munster, H, et al. Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. *European Diabetes Nursing*. 2014; 11(3): 79-84.
  23. Omar M, El-Kafoury A, El-Araby R. Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors. *BMC Research Notes* 2011, 4: 290.
  24. Annersten M, Wilman A. Performing subcutaneous injections: A literature review. *Wordviews on Evid Based Nurs*. 2005 [citado 22 MAY 2016]; 2(3): 122-30.
  25. Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. Prevalence of Lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *nt J Endocrinol Metab*. 2015 Apr; 13(2): e20776.
  26. Malwa G, Balami D, Deshmukh S, Groft M, Bodmer C, Patel M. Insulin-induced Lipohypertrophy, past present and future: are we lose the bottle. *Endocrine*. 2010; 22: 268.
  27. Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, Akbarzadeh S. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Oct; 15(10): 1196-201.
  28. Ji J, Lou Q. Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010. 2014 Jun; 30(6): 1087-93.
  29. Babiker A, Datta V. Lipoatrophy with insulin analogues in type I diabetes. *Arch Dis Child* published online June 22, 2010. Doi: 10.1136/adc.2010.183731
  30. DeSalvo DJ, Shanmugham S, Ly TT, Wilson DM, Buckingham BA. Accuracy evaluation of blood glucose monitoring systems in children overnight closed-loop control. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 969-73.
  31. Heinemann L, Hirsch L, Hovorka R. Lipohypertrophy and the artificial pancreas: is this an issue? *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 915-7.
  32. DeSalvo DJ, et al. Effect of Lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. August 25, 2015. pii: dc151267
  33. Cunningham MT, McKenna MJ. Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors. *Journal of Diabetes Nursing*. 2013 17: 340-3.
  34. Pettis R, et al. "Intradermal Microneedle Delivery of Insulin Lispro Achieves Faster Insulin Absorption and Insulin Action than Subcutaneous Injection," *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2011; 13(4): 435-42.
  35. Gupta J, Felner E. & Prausnitz R. "Rapid Pharmacokinetics of Intradermal Insulin Administered Using Microneedles in Type 1 Diabetes Subjects," *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2011; 13(4): 451-6.
  36. Merino J. Nuevas tecnologías en el seguimiento y control del paciente diabético Editorial De La Sociedad Española De Diabetes. 2007.
  37. Saltiel-Berzin R, Cypress M, Gibney M. Translating the research in insulin injection technique: implications for practice. *Diabetes Educ*. 2012 Sep-Oct; 38(5): 635-43.
  38. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. 2012 Nov; 13(7): 525-33.
  39. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. 2013; 39(5): 445-53.
  40. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014; 1(4): 145-50.
  41. Bergenstal RM, et al. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. 2015; 90(3): 329-38.
  42. Saltiel-Berzin R, Cypress M, Gibney M. Translating the research in insulin injection technique: implications for practice. *Diabetes Educ*. 2012; 38(5): 635-43.
  43. Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab*. 2015; 13(2): e20776.
  44. Stanley Landau, F.C.P.(S.A.). Insulin-Induced Lipohypertrophy. *N Engl J Med* 2012; 366: e9.
  45. Frid A, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. September 2010. 36(s2): s3-s18.
  46. Gibney M, Arce, C, Byron K. & Hirsch L. Skin and Subcutaneous Adipose Layer Thickness in Adults with Diabetes at Sites Used for Insulin Injections: Implications for Needle Length Recommendations. *Current Medical Research & Opinion*, 2010; 26(6): 1519-30.
  47. Selkow N, Pietrosimone B& Saliba S. A. Subcutaneous Thigh Fat Assessment: A Comparison of Skinfold Calipers and Ultrasound Imaging. *Journal of Athletic Training*, 2011; 46 (1): 50-4.
  48. Mokta J, Mokta K, Panda P. Insulin lipodystrophy and lipohypertrophy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 773-4.
  49. Pledger J, Hicks D, Kirkland F, Down S. Importance of injection technique in diabetes. *Journal of Diabetes Nursing*; 2012, 16(4): 160.
  50. Nagesh V, Kalra S. Type 1 diabetes: Syndromes in resource-challenged settings. *J Pak Med Assoc*. 2015 Jun; 65(6): 681-5.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO. PERCEPCIÓN DE PACIENTES. REVISIÓN DOCUMENTAL 1995-2013\*

*Título corto: Consentimiento informado–percepción pacientes*

MARÍA TERESA ESCOBAR LÓPEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Doctora en Bioética, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.*

*Correspondencia: María Teresa Escobar López, carrera 58 b No. 127d-37, cel. 3014307902. maria.escobar@unimilitar.edu.co*

*Recibido: 16 de octubre de 2016 Aceptado: 27 de junio de 2017*

### Resumen

**Objetivo.** Revisar literatura descriptiva y analítica sobre consentimiento informado (CI), publicada entre 1995 y 2013, centrando el interés en los estudios que muestran la percepción de los pacientes en atención clínica.

**Métodos.** El proceso de indagación consistió en la revisión de literatura descriptiva y analítica sobre consentimiento informado, en formatos digitales y en físico, centrando el interés en los estudios que muestran la percepción de los pacientes en atención clínica. Se compiló un total de 78 documentos entre artículos científicos, trabajos de grado, libros y capítulos de libro, publicados entre los años 1995 y 2013. Con estos aspectos de contenido se elaboró una hoja de cálculo (matriz en Excel), con resumen, consideraciones teóricas, metodológicas, observaciones y conclusiones.

**Resultados.** Del total de documentos consultados, solamente dos estudios particularizan sobre un área de atención clínica: la oncología, y apenas algunos tratan la percepción del CI en atención clínica de pacientes. Los demás, son de teoría sobre CI, CI e investigación o se refieren al él en general y versan sobre distintos temas, teniendo en cuenta la percepción de profesionales y expertos. Finalmente, en ningún documento se mencionan posturas teóricas sobre percepción y todos los documentos refieren problemas frente a su aplicación e implementación. En todos los casos, la autonomía se entiende como una expresión de voluntad que requiere ser aplicada, lo cual es determinante para el CI.

**Conclusiones.** Existen pocos estudios de percepción en pacientes y en ninguno se explica qué se entiende por este concepto. Por el contrario, es generalizado en los escritos revisados, lo que evidencia problemas relacionados con la aplicación e implementación del CI.

**Palabras clave:** consentimiento informado; percepción; revisión documental.

## INFORMED CONSENT. PATIENTS' PERCEPTION. DOCUMENTS REVIEW, 1995-2013

### Summary

**Objective:** To review descriptive and analytical literature on informed consent (IC), published between 1995 and 2013; focusing on studies that show the patients' perception of clinical care.

**Methods:** The investigation process consisted of reviewing descriptive and analytical literature related to informed consent, in both digital and physical formats, while focusing on studies that show the patients' perception of clinical care. A total of 78 documents were compiled, including scientific articles, university theses, complete books, and book chapters, all published between 1995 and 2013. Taking all these into account, a spreadsheet (Excel matrix) was elaborated, including a summary, theoretical considerations, methodologies, observations and conclusions.

**Results:** Of the total number of documents consulted, only two studies specify a clinical care area: oncology, and just a few deal with the perception of IC in clinical patient care. The others are theoretical in their approach to IC, IC and research, or they refer to it in general terms and deal with different topics, taking into account the perception of professionals and experts. Finally, theoretical positions on perceptions are not mentioned in any of the documents, and all the documents refer to problems regarding its application and implementation. In all cases, autonomy is understood as an expression of will that needs to be applied, which is decisive for IC.

**Conclusions:** There are only a few studies of perception in patients and none of them explain what is understood by this concept. On the contrary, IC is generalized in the reviewed writings, which shows problems related to the application and implementation of IC.

**Keywords:** informed consent; perception; documentary review.

## CONSENTIMENTO INFORMADO. PERCEPÇÃO DE PACIENTES. REVISÃO DOCUMENTAL 1995-2013

### Resumo

**Objetivo.** Revisar literatura descritiva e analítica sobre consentimento informado (CI), publicada entre 1995 e 2013, centrando o interesse nos estudos que mostram a percepção dos pacientes em atenção clínica.

**Métodos.** O processo de indagação consistiu na revisão de literatura descritiva e analítica sobre consentimento informado, em formatos digitais e em físico, centrando o interesse nos estudos que mostram a percepção dos pacientes em atenção clínica. Foi compilado um total de 78 documentos entre artigos científicos, trabalhos de conclusão de curso, livros e capítulos de livro, publicados entre os anos 1995 e 2013. Com estes aspectos de conteúdo foi elaborada uma folha de cálculo (matriz em Excel), com resumo, considerações teóricas, metodológicas, observações e conclusões.

**Resultados.** Do total de documentos consultados, somente dois estudos particularizam sobre uma área de atenção clínica: a oncologia, e apenas alguns tratam a percepção do CI em atenção clínica de pacientes. Os demais são de teoria sobre CI, CI e pesquisa ou se referem ao tema em geral e versam sobre diferentes temas, levando em conta a percepção de profissionais e experts. Finalmente, em nenhum documento se mencionam posturas teóricas sobre percepção e todos os documentos referem problemas diante da sua aplicação e implementação. Em todos os casos, a autonomia se entende como uma expressão de vontade que requer ser aplicada, o que é determinante para o CI.

**Conclusões.** Existem poucos estudos de percepção em pacientes e em nenhum se explica que se entende por este conceito. Pelo contrário, é generalizado nos escritos revisados, o que evidencia problemas relacionados com a aplicação e implementação do CI.

**Palavras-chave:** consentimento informado; percepção; revisão documental.



## Introducción

Un tema central para la bioética es el consentimiento informado (CI), enunciado generalmente como expresión de autonomía individual en la práctica clínica y de investigación. Los problemas que se presentan en su aplicación e implementación en el área de la salud han ido desbordando los intentos de dar respuestas, principalmente desde posturas legales y técnico-instrumentales. Un hecho es fácilmente comprobable: el problema se ha abordado en la mayoría de los casos sin tener en cuenta la visión de los pacientes sobre ese instrumento.

El CI se ha implementado en la práctica clínica y la investigación desde que el concepto se enunció en el Código de Núremberg, en 1948, y para la investigación en 1957 cuando, desde la jurisprudencia, se incorporó a la clínica humana. El Caso Salgo contra Stanford Jr. University (Civ. No. 17045. Primer Dist., Div. Uno. Oct 22, 1957. Tribunal Supremo de California, en EE. UU.), es el primer caso documentado del uso de este concepto. Desde entonces, ha logrado un vertiginoso proceso de aceptación y ha permeado todos los escenarios del área de la salud. En unos casos lo ha hecho de forma sistemática, mientras que en otros ha enfrentado grandes dificultades, por lo que ha aparecido tardíamente y condicionado, en la mayoría de los escenarios, por exigencias legales. Un caso al respecto se presenta el Estudio histórico interpretativo del consentimiento informado en la odontología en Cundinamarca 1990–2010, desarrollado por la Dra. María Teresa Escobar López. Se trata de una investigación realizada como tesis de grado y que mereció la distinción Magna cum Laude, en la que su autora logró establecer que el proceso se implementó fundamentalmente por las exigencias de la secretaria de salud de Bogotá y que su contenido y forma se han ido estructurando solo a partir de la jurisprudencia.

En ciertas áreas, su inclusión no supera las tres décadas y, desde los postulados teóricos, se habla del CI en la toma de decisiones, como expresión del principio de autonomía, cuando se informa en forma oportuna, adecuada y veraz de los procedimientos a los cuales se someterá un individuo, ya sea en investigación o en atención en salud. En este sentido, acerca de las generalidades teóricas y consentimiento informado, existen tres trabajos excepcionales, desarrollados por Simón Lorda, Guy Durand, y Diego Gracia, quienes dan un tratamiento riguroso al tema: *Teoría y práctica del Consentimiento Informado, Introducción General a la Bioética y Ética Clínica* (tomo II), respectivamente.

Esta revisión documental visibiliza el tratamiento que se ha dado al tema desde la investigación y la literatura científica. Sirve al propósito de delimitar objetivos específicos y recoger información sobre aspectos concretos del diseño, estrategias, pautas de seguimiento, criterios de selección y determinación del tamaño de muestra, entre otros, de investigaciones sobre percepción de los pacientes en diferentes áreas de atención en Bogotá y, sobre todo, para mostrar el panorama de lo publicado al respecto entre 1995 y 2013.<sup>1</sup>

## Aspectos generales

Con la inclusión del CI en la actividad clínica, en parte resultado de la exigencia social de respeto a la autonomía de los pacientes y plasmado en la jurisprudencia que le proporcionó el respaldo legal en un primer momento, se inició un nuevo proceso en la atención clínica, en el cual el paciente empezó a exigir ser informado y escuchado en las decisiones relacionadas con su salud. Como ya se anticipó, este nuevo procedimiento inició en la década de 1960, en EE. UU., y fue fortaleciéndose con el transcurrir del tiempo hasta convertirse en un paso ineludible en la relación profesional-paciente en salud (2). En Colombia, el uso del CI se inicia en la atención médica hospitalaria, desde donde se extiende en un comienzo a otras áreas y especialidades médicas no hospitalarias y, en las dos últimas décadas, involucra más fuertemente otras profesiones como la enfermería y la odontología. Al igual que en la clínica humana norteamericana, aparece fundamentalmente como una exigencia legal y básicamente como documento escrito.

Es importante resaltar la dinámica social de la que parte la implementación de este instrumento: sociedades en las que la autonomía individual es más tenida en cuenta, donde se pide mayor respeto por los derechos individuales. Es decir, sociedades donde las exigencias de los pacientes de participar en las decisiones que tienen que ver con su salud, su cuerpo y su vida, se han instaurado desde un punto de vista legal. De esta manera, se ha ido incluyendo el consentimiento informado en leyes, resoluciones, protocolos de manejo, exigencias de los entes reguladores, de calidad y de control, entre otros (2)

<sup>1</sup> Tanto en investigación cualitativa como cuantitativa y en clínica epidemiológica se resalta la valiosa revisión documental y el estado de la cuestión existentes. Ver especialmente: Argimon, J. y Jimenez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica* (2004, pp. 117- 124); Castellanos C. *Estrategias de investigación en metodología cualitativa* (1996) y Passeron, J.C., *El razonamiento sociológico* (2011).



A pesar del supuesto teórico del que parte, la implementación y el análisis de cómo se desarrolla y aplica en los diferentes ámbitos clínicos (2) no se realiza de la manera más adecuada. Se suele hablar del CI en general, bajo los mismos parámetros en todas las dimensiones de atención en salud, clínica hospitalaria, ambulatoria, en cuidados de pacientes crónicos, agudos, atención primaria, etc., sin tener en cuenta, por ejemplo, diferentes contextos sociales y culturales, los cuales también están influenciados por la forma como se presta la atención en salud, a partir de las leyes que la regulan.

Además, en este complejo panorama, la percepción de los pacientes se ha estudiado poco y, en general, el proceso en sí ha pasado desapercibido. Aspectos que son de gran relevancia para el paciente, tales como: el nivel de comprensión de documentos escritos, el lenguaje utilizado, las circunstancias en que se da y solicita la atención, así como las diferencias culturales y educacionales, no se suelen tener en cuenta. Estos son algunos de los puntos más problemáticos, pero existen más.<sup>2</sup> Por ejemplo, cuando se considera que, constitucionalmente, Colombia es una sociedad multicultural, pluriétnica; un país donde subsisten grandes diferencias e inequidades sociales, y de todo tipo, queda claro que existen grandes barreras que impiden una adecuada y activa participación entre el paciente y el profesional de salud. Es decir, la comunicación está fuertemente condicionada, situación que debe ser analizada a profundidad.

### **Consideraciones necesarias con respecto a la percepción en pacientes**

La percepción (recibir imágenes, impresiones o sensaciones externas, a partir de los sentidos, comprender o conocer algo) constituye una herramienta fundamental en la práctica investigativa de carácter cualitativo. Este concepto empieza a ser ampliamente utilizado desde el siglo XIX y ha facilitado la resolución de problemas que la investigación cuantitativa no lograba resolver.

A partir de la definición misma de percepción se desprende una primera dificultad: la identificación frecuente de percibir y conocer, es decir, que son analizados como sinónimos. Sin embargo, para expertos en el tema como Luz Vargas (3), esta identificación representa una dificultad

para su aplicación como herramienta de observación y estudio de algunos fenómenos. Por eso, es importante aclarar que percibir, si bien hace parte del conocer, no se puede utilizar como equivalente de conocer en investigación cualitativa, pues el segundo deja por fuera aspectos fundamentales relacionados con el contexto donde se desarrolla la experiencia sensible.

Por otro lado, en psicología, donde el término es ampliamente utilizado, se suele hablar de la percepción como una función psíquica que, por medio de los sentidos, permite a la persona captar estímulos para procesar, posteriormente, la información que le llega del exterior, la cual puede ser sensorial o cognitiva.

En bioética, por su parte, resulta importante esta visión de Luz Vargas, para quien la percepción es una forma de conducta que comprende el proceso de selección y elaboración simbólica de la experiencia sensible, que tiene como límites las capacidades biológicas humanas y el desarrollo de la cualidad innata del ser humano para la producción de símbolos a través de lo que experimenta (3).

Ahora bien, desde la óptica cualitativa, la percepción, tiene particularidades interesantes al incluir los objetos o circunstancias del entorno e implica la forma como se elaboran sistemas culturales e ideológicos específicos, contruidos y reconstruidos por el grupo social (en este caso los pacientes que asisten a los servicios de atención clínica y hospitalaria en salud y los que se someterse a tratamientos en los diferentes servicios de las instituciones de atención). La percepción, entendida en un contexto histórico social, implica pues una ubicación temporal y espacial particular. De esta manera, se comprende que las vivencias de los pacientes están influenciadas por circunstancias cambiantes. La pregunta fundamental es entonces si esto se tiene en cuenta en la relación profesional-paciente, cuando de consentimiento informado se trata. Experiencias, actitudes, percepciones, están íntimamente interrelacionados y son una herramienta fundamental para conocer cómo se incluyen en la atención clínica, en el proceso de consentimiento informado.

### **Materiales y métodos**

Se adelantó una revisión documental descriptiva y analítica, centrando el interés en los estudios que muestran la percepción de los pacientes sobre la atención clínica. El proceso de indagación tuvo en cuenta materiales impresos y formatos digitales. El análisis de materiales digitales

<sup>2</sup> Al respecto, resulta interesante el trabajo de Pablo Simon Lorda, Problemas prácticos sobre consentimiento informado, elaborado a partir de un coloquio de 2002 que reunió expertos en el tema y que visibiliza ampliamente la problemática.

estuvo enfocado en la búsqueda de publicaciones indexadas, relacionadas con el tema. Para ello, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: Academic Search Complete; Biblioteca Virtual de Salud; Directory of Open Access Journals; Ebrary; Embase; Emerald; Global health; Journal Storage; Medline Ovid Journals; Pubmed; REDALYC; Scientific Electronic library Online; Science Direct; y Springer. El acceso a estas bases de datos se hizo por medio de los buscadores de la Universidad Nacional de Colombia, la Universidad El Bosque y la Universidad Militar Nueva Granada. En cuanto al material físico, se hicieron búsquedas de publicaciones académicas en las bibliotecas de las tres universidades mencionadas.

Para una indagación digital más exhaustiva, se filtró la subárea bioética, utilizando como términos de búsqueda: consentimiento + informado, percepción + pacientes y consentimiento + autonomía + pacientes. Se compiló un total de 78 documentos entre artículos científicos, trabajos de grado, libros y capítulos de libro, publicados entre 1995 y 2013 y, a partir de ello, se elaboró una matriz con los siguientes aspectos de contenido: 1) resumen, 2) consideraciones teóricas y metodológicas, 3) observaciones y 4) conclusiones. Los documentos se dividieron en cuatro grupos, de acuerdo con su contenido en: documentos de investigación, de teoría sobre el CI en general, percepción en profesionales y percepción en pacientes. Finalmente, se realizaron gráficas sobre distribución por áreas y años, para facilitar la interpretación, pues la investigación es eminentemente cualitativa.

## Resultados

De la lectura de los materiales, se concluye que mayoría de los 78 documentos consultados se detiene en el tema de manera general, analizando diversos aspectos del CI, tales como si se incluyen las condiciones del proceso de consentimiento; la información, la capacidad y la voluntariedad; sus funciones, límites y excepciones de su uso. Pero, para el análisis presente, luego de una revisión fueron agrupados así: a) 30 de teoría del CI y percepción en profesionales (algunos hacen énfasis en conocimiento y recomendaciones para profesionales y estudiantes), además, en ellos se indaga a profesionales de diferentes áreas, más en investigación que en la práctica clínica; b) 21 documentos de CI en investigación; c) uno sobre el documento escrito exclusivamente y d) 26 de percepción sobre CI en pacientes, la mayoría de estos estudios en investigación (tabla 1).

Las investigaciones, en general, presentan preocupaciones por las dificultades en el proceso del CI y muchas de ellas están centradas en los documentos escritos. Asimismo, se indaga sobre la forma de comprender y cumplir con el CI en distintos países, teniendo en cuenta la normativa local y, en algunos casos, se hace intervención en los grupos para mejorar el proceso de aplicación, cuando se utilizan metodologías, como por ejemplo investigación-acción-participativa (IAP), partiendo de asegurar que existen problemas en el CI. Estudios directamente enfocados en la percepción del CI en pacientes, son escasos. Pero en ninguno de los estudios se incluye postura teórica con respecto al concepto mismo de percepción.

Con el paso del tiempo, el número de publicaciones sobre el tema se ha incrementado, sobre todo en los últimos cinco años. Además, es marcado el énfasis en el contexto de la investigación o en pacientes de medicina crítica, como oncología, cirugía, etc. En general, en los documentos se habla del respeto por la autonomía o de la importancia de la autonomía como principio.

Por otra parte, en una elevada proporción de los escritos se menciona la idea de entender el CI como expresión de la voluntad del sujeto, la necesidad de implementarlo, la capacidad y la voluntad como elementos esenciales o también se afirma que no hay mayor novedad con respecto a los postulados teóricos y jurisprudencia que dieron cabida en la relación entre profesionales de salud y pacientes.

En los estudios se habla del CI de manera genérica, sin tener en cuenta la percepción del paciente. Todos refieren, de alguna manera, que existen problemas alrededor de su implementación y aplicación, corroborando lo expresado en estudios anteriores y en los pronunciamientos internacionales, los cuales sugieren especial cuidado al respecto: distintos escritos de la UNESCO, cuadernos de bioética de la OPS, y otras publicaciones de fundaciones como Grifolis i Lucas, donde se expresa esta preocupación.

El concepto de percepción no es trabajado en los documentos de manera teórica específica, lo que lleva a inferir que se incluye en la mayoría de los casos como un sinónimo o se equipara a una experiencia, sin un soporte para inquirir la postura de la que se parte. Solo se hace referencia a la percepción, sin ahondar en ella. En ocasiones se utilizan métodos cuantitativos y revisiones desde la mirada clínica en salud, se refieren estadísticas

**Tabla 1.** Resultados del análisis de las fuentes consultadas

Autor	Año	Temática
Benítez <i>et al.</i> (4)	2002	Teoría sobre el CI, métodos de implementación y recomendaciones generales y específicas sobre CI, cumplimiento de normativas y uso y diseño de formatos de CI, pertinencia de uso de CI.
Bettman y Lanckton (5)	2012	
Cañete <i>et al.</i> (6)	2012	
Cheatle y Savage (7)	2012	
Clarke (8)	2003	
Delany (9)	2005	
Gómez y González (10)	2012	
Gopal <i>et al.</i> (11)	2012	
Lynoe et al (12)	2001	
Mitchell (13)	2003	
Padhy <i>et al.</i> (14)	2011	
Piera y Ortega (15)	2012	
Skillern <i>et al.</i> (16)	2013	
Dávila y Pérez (17)	2005	
De Siqueira (18)	2009	
Berrocal (19)	2004	
Cabrales <i>et al.</i> (20)	2012	
Macías (21)	2006	
Sankar (22)	2004	
Kapp (23)	2007	
Reyes, Águila, Llanes, Robaina y de Sanfiel (24)	2007	
Aguilar (25)	2008	
Figuroa (26)	2012	
Siegal, Bonnie, Appelbaum (27)	2012	
Stoljar (28)	2011	
García (29)	2007	
Wiesner y Monsalve (30)	2009	
Galán (31)	2001	
Castaño (32)	1997	
Fajardo y Ruano (33)	2009	
Gómez y Soto (34)	2002	
Echavarría y Martínez (35)	2002	
Luque y Villota (36)	1998	
Parra (37)	2002	
De Brigard (38)	2004	
Devaniga (39)	2012	
Herazo (40)	2007	
Lanckton A van C (41)	1996	

Autor	Año	Temática
Bismark et al. (42)	2012	Percepción y problemas para los profesionales en aplicación e implementación del consentimiento informado.
Hipshman (43)	1999	
Ovalle (44)	2009	
Oppliger y Bascuñan (45)	2011	
Charry y Lopez (46)	2005	
Stoljar (47)	2011	

Autor	Año	Temática
Brown, Butow, Ellis, Boyle y Tattersall (48)	2004	Consentimiento informado en investigación, problemas, aplicación, y comprensión de formatos.
Cañete, <i>et al.</i> (49)	2012	
Dawson y Kass (50)	2005	
Ellenberg (51)	1997	
Eyler, Mirzakhania y Jeste (52)	2005	
Gikonyo, Bejon, Marsh y Molyneux (53)	2008	
Joffe, Cook, Cleary, Clark y Weeks (54)	2001	
Pullman y Wang (55)	2001	
Ordovás (56)	2008	
Valle-Mansilla, Ruiz-Canela y Sulmasy (57)	2008	
Ayuningtyas y Sondani (58)	2010	
Meneguín, Silmara, Zabolill, Domingues y Nobrel (59)	2011	
Garzón (60)	2010	
Fernandes y Ardura (61)	2012	
Geller (62)	2012	

Autor	Año	Temática
Clark <i>et al.</i> (63)	2001	Percepción de consentimiento informado en pacientes y/o conocimiento sobre CI consentimiento.
Enama <i>et al.</i> (64)	2012	
Fitzgerald <i>et al.</i> (65)	2002	
Hsiao-Lin H, LianHua H, y Fon-Jou H (66)	2010	
Kajja, Bimenya, y Smit (67)	2011	
Guix J. <i>et al.</i> (68)	1999	

Autor	Año	Temática
Fenety, Harmana, Hoensb y Bassettd (69)	2009	Estudio en profesionales sobre conocimientos, opiniones, y prácticas acerca de la concepción sobre el CI, en una ocasión también en pacientes.
Gori <i>et al.</i> (70)	2012	
Hazen, Drotar, y Kodish (71)	2007	
Kušec <i>et al.</i> (72)	2006	
Leeper-Majors, Veale, Westbrook, y Reed (73)	2003	
Gasull <i>et al.</i> (74)	2002	
Nortes, Serra, y Tella (75)	2001	
Bello (76)	2011	
Jara y Bravo (77)	2005	

Autor	Año	Temática
Hung <i>et al.</i> (78)	2011	Aprendizaje sobre el CI con uso de multimedia u otras ayudas audiovisuales.
Shin-Yuan H, Kuo-Liang H, y Wen-Ju Y (79)	2011	

Autor	Año	Temática
Négrier <i>et al.</i> (80)	1995	Efectos, eficacia y comprensión de la información médica; toma de decisiones médicas.
Nwomeh, Hayes, Caniano, Upperman, y Kelleher (81)	2009	
Olver, Whitford, Denson, Peterson, y Olver (82)	2009	
Bespali, De Pena, Consens (83)	1995	
Cook, Damato, Marshall, y Salmon (84)	2011	
Hall, Div, y Morrison (85)	2007	

y se sacan conclusiones cualitativas a partir de datos estadísticos, pero se necesita sondear aspectos básicos e influyentes para el análisis completo, tales como el contexto en que se toman las decisiones, por ejemplo. En todos los casos, se parte de problemas en el CI en general como hecho comprobado

En otro aspecto, la queja más común suele ser la comprensión y comunicación deficientes o el conflicto con condicionantes en la atención. Se incluyen preocupaciones sustanciales tales como que mencionar efectos secundarios no es suficiente y que es importante mejorar la comunicación e implementar mecanismos de ayuda para la comprensión, aumentar el tiempo, entender que existen problemas relacionados con la industria de medicamentos, y también que la falta de tiempo en la atención es un limitante. Asimismo, se problematiza más alrededor de comprensión que de percepción, pero tampoco se muestra alguna postura teórica específica; algunos escritos hacen referencia a la confianza en la práctica clínica o en los profesionales y su equipo de trabajo: la confianza da para que el paciente crea que no debe tomar decisiones sino seguir las indicaciones sugeridas, afirman algunos de los encuestados.

Estudios realizados específicamente sobre comprensión del documento de CI, tanto en clínica como en investigación, refieren poca comprensión de la información, pero enuncian que, aun así, se firma el documento. Se dan, con respecto a la forma como se obtiene el consentimiento, expresiones como la obtención del consentimiento ritual inflexible y estándar; muchos escritos están específicamente centrados en revisar aspectos legales y jurídicos del consentimiento informado. Un estudio en

particular se remite al CI como soporte del respeto de los derechos humanos.

Finalmente, es importante resaltar que en muchos escritos las conclusiones están encaminadas a sugerir que el CI sea visto como proceso dinámico. Algunos alcanzan a identificar como problema el no particularizar el área de atención, pero sin llegar a establecer problemas de percepción de forma contundente.

La tabla 1 presenta un consolidado de las fuentes consultadas, agrupando a los autores de acuerdo con las temáticas expuestas en cada uno de sus textos.

### Discusión y conclusiones

Desde la fundamentación de la bioética y la discusión actual sobre metodologías utilizadas, se ha venido insistiendo en la necesidad de ver el CI más allá de la aplicación del principio de autonomía. Para expertos en bioética, como Doucet Hubert (85), el tema amerita un abordaje especial, debido al cambio que se viene dando en la bioética con respecto a la búsqueda de las formas más apropiadas de incorporar mecanismos de análisis e investigación, que aporten a la construcción de la reflexión en los diversos campos en los que está involucrada.

Aunque siguen siendo escasas, en la actualidad se escuchan voces que hablan de la necesidad de mirar a fondo los contextos socioculturales, pues la revisión de principios aislados o metodologías estandarizadas y cuantitativas en aspectos que tienen que ver con elementos cualitativos de las relaciones humanas, como los presentes en el CI resultan insuficientes. Con esta revisión se establece



que una mayor proporción de escritos e investigaciones emplea metodologías y análisis cuantitativos para revisar aspectos humanos como la percepción del CI donde la influencia del contexto cultural, la condición socioeconómica o la biografía, inciden de manera importante y deberían impedir hacer generalizaciones o sistematizaciones estadísticas, las cuales resultan impropias. Si bien tener en cuenta la investigación de percepción es fundamental para cualificar la relación entre pacientes y profesionales de salud, es indispensable repensar las formas en que se hacen los abordajes y la interpretación que se hace de ellos, así como la priorización que se hace de los estudios a nivel de profesionales en comparación con los pocos estudios en pacientes.

Es igualmente problemático que, mediante el sondeo en grupos pequeños y localizados de población, en algunos estudios se realizan inferencias incluso para países enteros o para proceso de CI en general, pues se requieren estudios adicionales para hacer válida la generalización, sin los cuales no tiene fundamento. Si bien es importante seguir realizando esfuerzos en la comprensión de los complejos problemas alrededor del CI, y una forma muy valiosa son los estudios de caso, el análisis en circunstancias específicas no debe dar pie a retornar al boom de estudios cualitativos de poco rigor de hace pocas décadas que generó no solo gran malestar frente a esta valiosa herramienta investigativa, sino pérdida de credibilidad, debido a lo incierto de las generalizaciones.<sup>3</sup>

Algunos estudios tanto en investigación como en clínica describen problemas en su implementación, en cuanto a cantidad y calidad de la información, el establecimiento de la capacidad y competencia del sujeto o el ejercicio claro de la voluntad a la luz de parámetros culturales y sociales, por ejemplo el paternalismo y cabría agregar que en nuestros contextos debería abordarse el papel que juegan en las decisiones otros aspectos culturales como el machismo, las circunstancias socioeconómicas, el acceso a los servicios, etc.

El CI es un proceso reciente que hoy goza no sólo de reconocimiento legal en salud, sino que también se ha convertido en una herramienta para la participación en la toma de decisiones de los pacientes. Si bien es cierto que, en general, en los escritos revisados se advierten

problemas en implementación y aplicación y que falta mejorar los abordajes teóricos e investigativos, cabe resaltar la preocupación creciente demostrada en los cada vez más numerosos estudios sobre el tema, los cuales se vuelven significativos para la cualificación del proceso con la participación de los pacientes.

## Agradecimientos

Este artículo de revisión hace parte de la primera fase de la investigación HUM 1238 Percepción sobre consentimiento informado en diferentes áreas de atención en salud en la ciudad de Bogotá. Pertenece al grupo de investigación de la Facultad de Educación y Humanidades, Bioethics Group y es financiado por la vicerrectoría de investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada. Cuenta con el apoyo y revisión de la asistente profesional en investigación, Angie Arenas Piedrahita, politóloga; el asistente profesional en investigación, Cesar Carrera Celis, trabajador social; y la joven investigadora, Sandra Lorena Vargas, bióloga; quienes participaron en la búsqueda y sistematización de la información.

## Referencias

1. Simon P. Consentimiento informado. Historia teoría y práctica. Madrid (España): Editorial Triacastela; 2000.
2. Escobar M. Consentimiento informado en odontología. Más que un problema legal, un asunto para reflexionar sobre la relación odontólogo-paciente y la odontología en general. *Revista de la Federación Odontológica Colombiana*. 2004; 21: 43-52.
3. Vargas L. Sobre el concepto de percepción. *Alteridades [Serie en Internet]*. 1994 [Citado 24 de Nov. 2014] pp. 47-53 Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=3036638&pid=S0188-2503201400010000300052&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=3036638&pid=S0188-2503201400010000300052&lng=es)
4. Benitez O, Dominique D, Jean D. Audiovisual documentation of oral consent a new method of informed consent for illiterate populations. *The Lancet*. 2002; 359(9315): 1406-7.
5. Lanckton A van C. The contours of informed consent. *Survey of Ophthalmology*. 1996; 40(5): 391-394 Cañete R, Guilhem D, Brito K. Consentimiento informado algunas consideraciones actuales. *Acta Bioethica*. 2012; 18(1): 121-7.
6. Cheatle M, Savage S. Informed Consent in Opioid Therapy. A Potential Obligation and Opportunity. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012; 44(1): 105-16.
7. Clarke S. Informed consent without bureaucracy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2003; 10(1): 35-6.
8. Delany C. Respecting patient autonomy and obtaining their informed consent ethical theory—missing in action. *Physiotherapy*. 2005; 91: 197-203.

<sup>3</sup> Un buen análisis al respecto, especialmente con relación a la validez y generalización de los estudios cualitativos, es *Le Raisonnement Sociologique* (1991), de es el realizado por Jean Claude Passeron.

9. Gómez M, González F. Mejora de la calidad en el consentimiento informado. *Acta Bioethica*. 2012; 18(2): 247-56.
10. Gopal A, Cosgrove L, Shuv-Ami I, et al. Dynamic informed consent processes vital for treatment with antidepressants. *International Journal of Law and Psychiatry*. 2012; 35(5-6): 392-7.
11. Lynoe et. al. Obtaining informed consent in Banglades. *The new England journal of medicine*. 2001; 344: 460-1.
12. Mitchell E. Are women who are taking Hormone Replacement Therapy doing so with informed consent? *Radiography*. 2003; 9(4): 269-75.
13. Padhy B, Gupta P, Gupta YK, et al. Analysis of the compliance of informed consent documents with good clinical practice guideline. *Contemporary Clinical Trials*. 2011; 32(5): 662-6.
14. Piera y Ortega. Adaptación del consentimiento informado a la legislación española en los ensayos clínicos internacionales. *Panace*. 2012. 36; pp. 291-3.
15. Skillern A, Cedars M, Huddleston H, et al. Egg Donor Informed Consent Tool (EDICT) development and validation of a new informed consent tool for oocyte donors. *Fertility and Sterility*. 2013; 99(6): 1733-8.
16. Dávila J, Pérez R. Consentimiento informado de Medicina Interna en el Hospital Universitario San Ignacio. *Universitas Médica*. 2005; 46(3): 74-80.
17. Siqueira J. Los orígenes del consentimiento informado en clínica. *Rev BioetLatinoam [Internet]*. 2009 [citado 2016 Oct 14]; 3(3). Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/27949/6>.
18. Berrocal A. El consentimiento Informado y capacidad del paciente para prestarlo válidamente en la Nueva Ley 41/2002. *Anuario de Derechos Humanos*. 2004; 5: 11-123.
19. Cabrales R, Calvachi J, Foronda J, et al. ¿Quién se informa con el consentimiento informado? *Revista de Salud Pública*. 2012; 14(3): 502-11.
20. Macías A. El Consentimiento Informado en Pediatría. *Revista Cubana de Pediatría*. 2006; 78(1): 78-84.
21. Sankar P. Communication and Miscommunication in Informed Consent of Research. *Medical Anthropology Quarterly*. 2004; 18(4): 429-46.
22. Kapp M. Patient Autonomy in the age of consumer-driven health care: informed consent and informed choice. *Journal of Legal Medicine*. 2007; 28(1): 91-177.
23. Reyes M, Águila Y, Llanes H, Robaina M, De Sanfiel M. Consentimiento Informado en pacientes sometidos a cirugía por mínimo acceso. *Revista Cubana de Enfermería*. 2007; 22 (4): 20-35.
24. Aguilar L. Consentimiento Informado en la Paciente embarazada menor de edad. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2008; 31(1): 238-42.
25. Figueroa R. Consentimiento Informado en la nueva Ley de derechos de los pacientes. *Revista Médica de Chile*. 2012; 140(10): 1347-51.
26. Siegal G, Bonnie R, Appelbaum P. Personalized Disclosure by Information -on-Demand: Attending to Patients' Needs in the Informed Consent Process. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2012; 40(2): 359-67.
27. Stoljar Natalie. Informed Consent and relational Conceptions of autonomy. *Oxford University press Journal Of medicine and philosophy*. 2011; 36(4): 375-84.
28. García F. El odontólogo frente al consentimiento informado ¿Qué hacer? En: Cardozo C, Rodríguez E, Lolas F, Quezada A, et al. *Ética y odontología una introducción*. Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios de Bioética; 2007; p. 105-15.
29. Wiesner C, Monsalve L. Interactuar, Comunicar, Deliberar. Un estudio de caso: el consentimiento informado en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá: Universidad Externado de Colombia; 2009.
30. Galán JC. Responsabilidad Médica y Consentimiento Informado. Madrid: Civitas; 2001.
31. Castaño M. El Consentimiento Informado del Paciente en la Responsabilidad Médica. Bogotá: Temis; 1997.
32. Fajardo F, Ruano L. El Consentimiento Informado. Del paternalismo a la reivindicación de los derechos humanos del paciente. Bogotá: Ibáñez; 2009.
33. Gómez I, Soto C. La responsabilidad civil médica frente al Consentimiento Informado del Paciente. [Tesis]. Medellín: Universidad de Medellín; 2002.
34. Echavarría M, Martínez E. El Consentimiento Informado como prueba de responsabilidad médica. [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2002.
35. Luque M, Villota M. Consentimiento Informado en el paciente con enfermedad mental y su familia. [Tesis]. Bogotá; 1998.
36. Parra M. Una mirada bioética del proceso de consentimiento informado y su aplicación en el Instituto Materno Infantil "Concepción Villaveces de Costa". [Tesis]. Bogotá: Universidad el Bosque; 2002.
37. De Brigard A. Consentimiento Informado del Paciente. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2004; 19(4): 277-80.
38. Devadiga A. Informed Consent and the Dentist. *Online Journal of Health Ethics*. 2012; 8(1): 1-20.
39. Herazo B. Consentimiento informado: Para procedimientos, intervenciones y tratamientos en Salud. Bogotá: Ecoe; 2007.
40. Lanckton A, Van C. The contours of informed consent. *Survey of Ophthalmology*. 1996; 40(5): 391-4.
41. Bismark M, Gogos A, McCombe D, et al. Legal disputes over informed consent for cosmetic procedures: A descriptive study of negligence claims and complaints in Australia. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2012; 65: 1506-12.
42. Hipshman L. Attitudes towards informed consent, confidentiality, and substitute treatment decisions in southern African medical students a case study from Zimbabwe. *Social Science & Medicine*. 1999; 49(3): 313-28.

43. Ovalle C. Práctica y significado del consentimiento informado en hospitales de Colombia y Chile. Estudio de casos. [Tesis doctoral]. Bogotá: Universidad el Bosque; 2009.
44. Oppliger W, Bascañan M. Consentimiento informado. Percepción de médicos, enfermeras y padres sobre el proceso comunicativo. *Revista Chilena de Pediatría*. 2011; 82(3): 204-10.
45. Charry M, López J. Percepción sobre consentimiento informado en profesionales de los hospitales de Arauca y Fusagasugá. Bogotá: Universidad el Bosque; 2005.
46. Stoljar N. Informed Consent and Relational Conceptions of Autonomy. *Journal of Medicine and Philosophy*. 2011; 36(4): 375-84.
47. Brown R, Butow P, Ellis P, Boyle F, Tattersall M. Seeking informed consent to cancer clinical trials describing current practice. *Social Science & Medicine*. 2004; 58 (12): 2445-57.
48. Cañete et al. Consentimiento informado algunas consideraciones actuales. *Acta Bioethica* 18; paginas 121-7.
49. Dawson L, Kass N. Views of US researchers about informed consent in international collaborative research. *Social Science & Medicine*. 2005; 61 (6): 1211-22.
50. Ellenberg S. Informed consent Protection or obstacle? Some emerging issues. *Controlled Clinical Trials*. 1997; 18 (6): 628-36.
51. Eyler L, Mirzakhani H, Jeste D. A preliminary study of interactive questioning methods to assess and improve understanding of informed consent among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2005; 75 (2-3): 193-8.
52. Gikonyo C, Bejon P, Marsh V, Molyneux S. Taking social relationships seriously Lessons learned from the informed consent practices of a vaccine trial on the Kenyan Coast. *Social Science & Medicine*. 2008; 67 (5): 708-20.
53. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent in cancer clinical trials a cross-sectional survey. *The Lancet*. 2001; 358 (9295): 1772-7.
54. Pullman D, Wang X. Adaptive Designs, Informed Consent, and the Ethics of Research. *Controlled Clinical Trials*. 2001; 22 (3): 203-10.
55. Ordovás J. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. *Medicina Clínica*. 2008; 131(11): 422-5.
56. Valle-Mansilla I, Ruiz-Canela M, Sulmasy D. Patients' Attitudes to Informed Consent for Genomic Research with Donated Samples. *Cancer Investigation*. 2010; 28 (7): 726-34.
57. Ayuningtyas D, Sondani V. Informed Consent Communication of Elective Surgery Patients in KaryaMedika I Hospital (RSKM I) Bekasi. *Journal of US-China Medical Science*. 2011; 8(6): 366-71.
58. Meneguín S, Zobolill E, Domingues R, et al. La comprensión del formulario de Consentimiento por los pacientes que forman parte de investigaciones con fármaco en la Cardiología. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010; 94(1): 4-9.
59. Garzón F. Aspectos bioéticos del consentimiento del consentimiento informado en investigación biomédica con población vulnerable. Bogotá: UMNG; 2010.
60. Fernández M, Ardura M. Adaptación del consentimiento informado a la legislación española en los ensayos clínicos internacionales. *Panace*. 2012; 13(36): 291-3.
61. Geller G, Tambor ES, Bernhardt BA, Fraser G, Wissow LS. Informed consent for enrolling minors in genetic susceptibility research a qualitative study of at-risk children's and parents' views about children's role in decision-making. *Journal of Adolescent Health*. 2003; 32: 260-71.
62. Clark S, Mangram A, Ernest D, et al. The Informed Consent. A Study of the Efficacy of Informed Consents and the Associated Role of Language Barriers. *Journal of Surgical Education*. 2011; 68(2): 143-7.
63. Enama M, Hu Z, Gordon I, et al. Randomization to standard and concise informed consent forms Development of evidence-based consent practices. *Contemporary Clinical Trials*. 2012; 33 (5): 895-902.
64. Fitzgerald D, Marotte C, Verdier R, et al. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *The Lancet*. 2002; 360 (9342): 1301-2.
65. Hsiao-Lin H, Lian-Hua H, Fon-Jou H, Song-Nan C. Informed Consent for Antenatal Serum Screening for Down Syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 49(1): 50-6.
66. Kajja I, Bimenya G, Smit C. Informed consent in blood transfusion Knowledge and administrative issues in Uganda hospitals. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011; 44: 33-9.
67. Guix J, Balaña L, Carbonell J, Simón R, et al. Cumplimiento y percepción del consentimiento informado en un sector sanitario de Cataluña. *Revista Española de Salud Pública*. 1999; 73: 669-75.
68. Fenety A, Harmana K, Hoensb A, Bassett R. Informed consent practices of physiotherapists in the treatment of low back pain. *Manual Therapy*. 2009; 14 (6): 654-60.
69. Gori S, Greco M, Catania C, et al. A new informed consent form model for cancer patients. Preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Patient Education and Counseling*. 2012; 87 (2): 243-9.
70. Hazen R, Drotar D, Kodish E. The role of the consent document in informed consent for pediatric leukemia trials. *Contemporary Clinical Trials*. 2007; 28(4): 401-8.
71. Kušec S, Oreskovic S, Skegro M, et al. Improving comprehension of informed consent. *Patient Education and Counseling*. 2006; 60(2): 294-300.
72. Leeper-Majors K, Veale J, Westbrook T, Reed K. The effect of standardized patient feedback in teaching surgical residents informed consent results of a pilot study. *Current Surgery*. 2003; 60(6): 615-22.
73. Gasull M, Cabrera E, Leino-Kilpi H, Välimäki M, Leomnidou C, et al. Autonomía y consentimiento informado en centros sociosanitarios en Cataluña. Percepciones de ancianos y enfermeras en España (III). *Enfermería Clínica*. 2002; 12(1): 6-12.

74. Nortes V, Serra M, Tella, M. El Consentimiento Informado en la Atención Primaria. Opinión de los profesionales. *Revista Calidad Asistencial*. 2001; 16: 253-258.
75. Bello, K. Percepción del consentimiento informado en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de un hospital universitario de Bogotá. *Revista Colombiana de Bioética*. 2011; 6(2): 8-25.
76. Jara S, Bravo N. Conocimiento sobre consentimiento informado en docentes de una clínica odontológica universitaria. Bogotá. Tesis; 2005.
77. Hung et. Al. An empirical study of the effectiveness of multimedia disclosure of informed consent A technology mediated learning perspective – 2011 48; paginas 135-44.
78. Shin-Yuan H, Kuo-Liang H, Wen-Ju Y. An empirical study of the effectiveness of multimedia disclosure of informed consent a technology mediated learning perspective. *Information & Management*. 2011; 48: 135-44.
79. Négrier S, Lanier-Demma F, Lacroix-Kante V, et al. Evaluation of the informed consent procedure in cancer patients candidate to immunotherapy. *European Journal of Cancer*. 1995; 31(10): 1650-2.
80. Nwomeh B, Hayes J, Caniano D, Upperman JS, Kelleher KJ. A Parental Educational Intervention to Facilitate Informed Consent for Emergency Operations in Children. *Journal of Surgical Research*. 2009; 152 (2): 258-63.
81. Olver I, Whitford H, Denson L, Peterson M, Olver S. Improving informed consent to chemotherapy. A randomized controlled trial of written information versus an interactive multimedia CD-ROM. *Patient Education and Counseling*. 2009; 74 (2): 197-204.
82. Bepali Y, De Pena M, Consens M. Derechos de los pacientes en Uruguay: percepción de los usuarios de hospitales. *Revista Médica de Uruguay*. 1995; 11: 81-98.
- 83 Cook S, Damato B, Marshall E, Salmon P. Reconciling the principle of patient autonomy with the practice of informed consent: decision-making about prognostication in uveal melanoma. *Health Expect*. 2011; 14(4): 383-96.
84. Hall DE, Div M, Morrison P, Nikolajski C, Fine M, Arnold R, Zickmund SL. Informed consent for inguinal herniorrhaphy and cholecystectomy describing how patients make decisions to have surgery. *The American Journal of Surgery*. 2007; 204: 619-625.
85. Doucet H. Les méthodes empiriques, une nouveauté en bioéthique? *Revista Colombiana de Bioética*. 2008; 3(2): 9-32.

## ABSCESO RENAL EN PEDIATRÍA: REPORTE DE 2 CASOS

KAREN CAÑAS<sup>1</sup>, GLORIA GALÁN GUTIÉRREZ<sup>2</sup>, DIOCEL ORLANDO LANCHEROS<sup>2</sup>, JUAN JOSÉ LÓPEZ PÉREZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico hospitalario. Unidad de Servicios de Salud Tunal.

<sup>2</sup> Pediatra. Servicio de Pediatría. Unidad de Servicios de Salud Tunal.

Correspondencia: Dr. Juan José López Pérez, Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia.  
Teléfono (571)2324807, correo electrónico [juanj.lopezp26@yahoo.es](mailto:juanj.lopezp26@yahoo.es)

Recibido: 8 de mayo de 2017 Aceptado: 19 de septiembre de 2017

### Resumen

**Introducción.** Los abscesos renales tras una infección urinaria en pediatría no son frecuentes.

**Reporte de los casos.** Se trata de dos niñas con infección urinaria, de 13 y 8 meses, que desarrollan abscesos renales. En ambas, después de un uroanálisis sugestivo de infección urinaria, se inicia manejo empírico con amikacina. El reporte del urocultivo muestra crecimiento de *Escherichia coli* (E. coli) >100 000 UFC/ml, sensible a dicho antibiótico, con ecografía renal inicial normal en el primer caso y en el segundo con nefromegalia derecha. A pesar del manejo antibiótico persistió la fiebre por más de tres días, por lo que se sospecha una complicación supurada. En el primer caso, la ecografía renal de control refleja imágenes sugestivas de absceso renal, pero en el segundo, a pesar de ecografías seriadas, solo se reportó la nefromegalia, que llevó realizar una tomografía abdominal con contraste para confirmar el diagnóstico. El antibiótico inicial, a pesar de la sensibilidad in vitro, no fue capaz de controlar la formación de abscesos renales. En el primer caso, el proceso infeccioso se controló utilizando amikacina y ceftriaxona, pero en el segundo fue necesario meropenem y amikacina. En ningún momento se alteró la función renal. Es de anotar lo infrecuente que es el absceso renal en niños en nuestra institución, ya que no se ha encontrado ningún caso en varios años.

**Conclusiones.** El absceso renal en pediatría no es frecuente, se desarrolla principalmente tras una infección urinaria. Son necesarios una alta sospecha y un adecuado diagnóstico para orientar su manejo, ya sea solo médico o asociado a drenaje quirúrgico.

**Palabras clave:** infección urinaria; absceso renal; pediatría.

## KIDNEY ABSCESS IN PEDIATRICS: 2 CASE REPORTS

### Summary

**Introduction:** Renal abscesses are not common in pediatrics after urinary tract infections.

**Case reports:** The two cases involve two 8 and a 13 month old girls with urinary tract infections, who also develop renal abscesses. In both cases, after a urinalysis shows signs of urinary tract infections, empirical management with amikacin is initiated. The uroculture report shows a growth of *Escherichia coli* (E. coli) >100,000 CFU/ml, sensitive to the given antibiotic, with a normal initial renal ultrasound in the first case and right nephromegaly in the second



case. Despite the antibiotic treatment, the fever persisted for more than three days, which is why a suppurative complication is suspected. In the first case, the renal ultrasound from the control suggests the presence of a renal abscess, but in the second case, despite serial ultrasounds, only nephromegaly was reported; therefore, an abdominal tomography with contrast was performed in order to confirm the diagnosis. The initial antibiotic, despite in vitro sensitivity, was not able to control the formation of renal abscesses. In the first case, the infectious process was controlled using amikacin and ceftriaxone, but in the second case, meropenem and amikacin were necessary. At no point in time did the renal function change. It is important to note how infrequent renal abscesses in children are in our institution, given that there have not been any reported cases for several years.

**Conclusions:** Renal abscesses in pediatrics are not frequent; they develop mainly after a urinary tract infection. A high level of suspicion along with an adequate diagnosis is needed in order to guide its management, be it only medical or associated with surgical drainage.

**Keywords:** urinary infection; renal abscess; pediatrics.

## **ABSCESO RENAL EM PEDIATRIA: RELATO DE DOIS CASOS**

### **Resumo**

**Introdução.** Os abscessos renais após uma infecção urinária em pediatría não são frequentes.

**Relatório dos casos.** Trata-se de duas meninas com infecção urinária, de 13 e 8 meses, que desenvolvem abscessos renais. Em ambas, após uma análise de urina sugestiva de infecção urinária, se inicia manejo empírico com amikacina. O relatório da cultura de urina mostra crescimento de *Escherichia coli* (*E. coli*) >100 000 UFC/ml, sensível a este antibiótico, com ultrassonografia renal inicial normal no primeiro caso e no segundo com nefromegalia direita. Apesar do manejo antibiótico persistiu a febre por mais de três dias, motivo de suspeita de uma complicação supurada. No primeiro caso, a ecografia renal de controle reflete imagens sugestivas de abscesso renal, mas no segundo, apesar de ultrassonografias seriadas, só foi reportada a nefromegalia, que levou a realizar uma tomografia abdominal com contraste para confirmar o diagnóstico. O antibiótico inicial, apesar da sensibilidade in vitro, não foi capaz de controlar a formação de abscessos renais. No primeiro caso, o processo infeccioso foi controlado utilizando amikacina e ceftriaxona, mas no segundo foi necessário meropenem e amikacina. Em nenhum momento foi alterada a função renal. Vale anotar que o abscesso renal em crianças em nossa instituição é pouco frequente, já que não há registro de caso algum em vários anos.

**Conclusões.** O abscesso renal em pediatría não é frequente, se desenvolve principalmente após uma infecção urinária. É necessário uma alta suspeita e um adequado diagnóstico para orientar seu tratamento, seja somente médico ou associado à drenagem cirúrgica.

**Palavras-chave:** infecção urinária, abscesso renal, pediatría

### **Introducción**

La infección urinaria es una entidad frecuente en pediatría que responde rápidamente al manejo antibiótico adecuadamente seleccionado, dependiendo de las resistencias locales (1) y generalmente lleva un curso sin com-

plicaciones, pero con potenciales riesgos a largo plazo y secuelas (2). Las complicaciones supuradas, como la formación de abscesos renales, no son frecuentes en niños (2). En el tiempo en el que hemos trabajado en la institución en la institución no se habían presentado casos de complicaciones supuradas, por lo que nos llamó

la atención que, a pesar de un correcto manejo antibiótico, la evolución llevó a la formación de abscesos renales bilaterales.

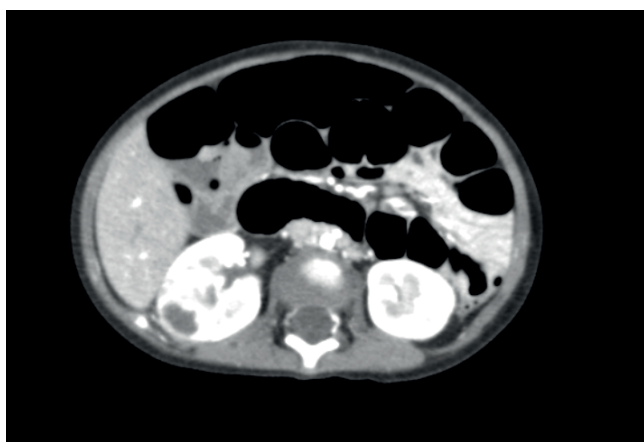
### Descripción de los casos

#### Paciente 1

Paciente femenina de 13 meses de edad, sin antecedentes relevantes excepto por bajo peso, que consulta por fiebre de cuatro días de evolución, vómito y orina fétida. Los paraclínicos evidencian una respuesta sistémica marcada, uroanálisis con nitritos positivos, leucocituria y bacteriuria, función renal normal, hemograma con 17 660 leucocitos, proteína C reactiva (PCR) en 151 mg/l. Se inicia manejo con amikacina. En el urocultivo crece *Escherichia coli* >100 000 UFC/ml, sensible a la amikacina. Ecografía renal normal. Persiste la fiebre tras cinco días de manejo, con urocultivo de control negativo, por lo que se escalona a ceftriaxona. Ecografía renal de control muestra colección intrarrenal que se confirma con UROTAC, que evidencia la formación de abscesos en ambos riñones, de predominio derecho (figuras 1 y 2). No tiene historia de estreñimiento ni presenta alteraciones a nivel de la columna vertebral. Estudios adicionales incluyen VIH negativo e inmunoglobulinas normales. Se maneja con amikacina y ceftriaxona completando 9 y 24 días respectivamente, con control del proceso infeccioso. Tomografía de control evidencia formación de cicatrices parenquimatosas. Uretrocistografía retrograda miccional no evidencia reflujo vesicoureteral, solo residuo postmiccional (figura 3).



**Figura 1.** UROTAC que evidencia la formación de abscesos en ambos riñones, de predominio derecho.



**Figura 2.** UROTAC que evidencia la formación de abscesos en ambos riñones, de predominio derecho.



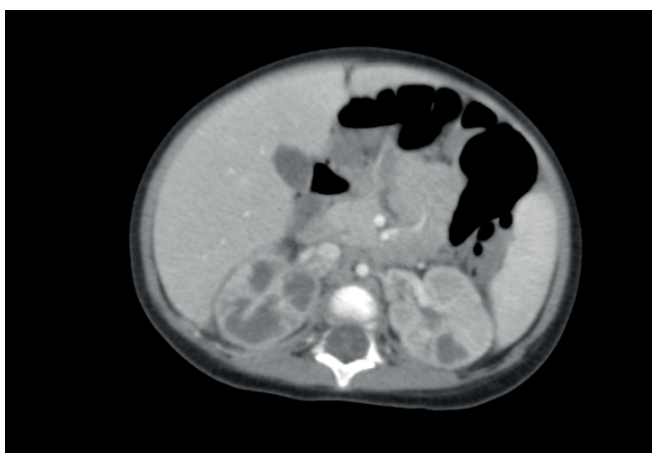
**Figura 3.** Uretrocistografía retrograda miccional no evidencia reflujo vesicoureteral, solo residuo posmiccional.

#### Paciente 2

Paciente femenina de 8 meses, sin antecedentes de importancia, consulta por dos días de fiebre y vómito. Uroanálisis con leucocituria, hemograma con 17 540 leucocitos, PCR en 392,2 mg/l. Se inicia manejo con amikacina. Urocultivo reporta *E. coli* >100 000 UFC/ml, sensible al antibiótico. Ecografía renal inicial reporta nefromegalia derecha (riñón derecho mide 79 x 38 x 34 mm, parénquima de 12 mm, riñón izquierdo mide 68 x 29 x 33 mm, parénquima de 11 mm). Persiste la fiebre, con urocultivo de control negativo. Se cambia manejo antibiótico a ceftriaxona. En la ecografía renal de control



**Figura 4.** TAC de abdomen contrastado que evidencia masas renales en un espectro entre pielonefritis y abscesos renales.



**Figura 5.** TAC de abdomen contrastado que evidencia masas renales en un espectro entre pielonefritis y abscesos renales.

persiste la nefromegalia derecha y un leve aumento del tamaño del riñón izquierdo. Se cambia manejo a meropenem. Tras cinco días de tratamiento y por persistencia de fiebre se realiza TAC de abdomen contrastado que evidencia masas renales en un espectro entre pielonefritis y abscesos renales, de predominio derecho (figuras 4 y 5). Se administra antibiótico biconjugado con amikacina y meropenem, que lleva evolución clínica y paraclínica favorable. A los 21 días TAC de control evidencia disminución del tamaño de las lesiones en un 40%, por lo que

se completa 28 días con meropenem. Ecografía renal de control sin deterioro. Se deja orden de uretrocistografía miccional ambulatoria pero no es posible realizar seguimiento a la paciente. Ambas pacientes salen con profilaxis antibiótica.

## Discusión

Se describen dos casos de pacientes con diagnóstico final de absceso renal, que se presentaron tras una primera infección urinaria con evolución tórpida, pese a recibir desde el inicio un antibiótico con sensibilidad *in vitro* y con urocultivo de control negativo. La sospecha se da por la persistencia de la fiebre por más de 72 horas y la no disminución de los reactantes de fase aguda. Cabe anotar que en nuestro servicio se inicia el manejo empírico de la infección urinaria con un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación, teniendo en cuenta las altas resistencias detectadas en nuestra institución a las cefalosporinas de primera generación, ampicilina, ampicilina sulbactam y trimetoprim sulfametoxazol (1). El inicio de uno u otro antibiótico se define con base en la función renal, la existencia de alteraciones renales previas, el estado séptico o el uso previo de antibióticos. Según el antibiograma se modifica el manejo antibiótico a uno de menor espectro y toxicidad. El interés de esta revisión radica en que en la institución, en la que venimos laborando desde hace más de 20 años, es la primera vez que se presentan dos casos consecutivos de formación de abscesos renales en el transcurso de una infección urinaria; sin embargo, para descartar un posible fallo terapéutico de la amikacina, se solicitó a vigilancia epidemiológica y farmacia que hicieran el seguimiento correspondiente, no habiéndose reportado otras fallas con el uso del antibiótico en el hospital, con lo que se verifica el cumplimiento de buenas prácticas para su embalaje y suministro en monodosis.

Es bien sabido que la severidad de la infección urinaria depende de varios factores, como son la presencia de malformaciones en el tracto urinario, la interacción entre el patógeno-huésped y la prontitud del tratamiento. Las formas más severas de presentación son la nefritis aguda focal bacteriana, el absceso renal y la pionefrosis, las cuales no son comunes y se pueden confundir con una pielonefritis (2). La nefritis focal aguda o nefronía se ha considerado como un estadio intermedio entre la pielonefritis y el absceso renal, y se puede presentar en 8-19% de las infecciones urinarias febriles en pediatría, caracterizándose por un curso más prolongado y exáme-

nes de laboratorio más elevados (3), datos que coinciden con los dos expuestos. Los abscesos renales afectan con mayor frecuencia a las mujeres (4), se presentan en todas las edades, siendo el promedio de edad, en una serie reportada, de 13 años (5), mucho mayor que los casos de las dos niñas reportados.

La sintomatología del absceso renal es vaga, con o sin fiebre, dolor abdominal o lumbar, náuseas/vómito, apariencia enferma y a nivel de laboratorio el cuadro hemático muestra leucocitosis, hay elevación de los reactantes de fase aguda, que se puede confundir con facilidad con una pielonefritis, lo cual puede retardar el diagnóstico (5-7), datos que coinciden con los casos que reportamos. También puede presentarse como un síndrome febril de causa desconocida, asociado a malestar general, y es necesario un alto índice de sospecha (7). La media de duración de los síntomas previa al diagnóstico es de diez días (5). La mayoría son unilaterales, con predominio en el lado derecho (8), que coinciden con nuestros pacientes. Sus consecuencias pueden ser graves y pueden incluir sepsis, daños renales graves o incluso pérdida renal (9), por lo que es importante el diagnóstico oportuno para planificar un tratamiento más prolongado o la necesidad de intervención quirúrgica (2), ya que un diagnóstico tardío aumenta las complicaciones y la mortalidad (10). Pueden generarse por vía ascendente, hematógena o por contigüidad, y haber compromiso cortical (siendo generalmente únicos, origen hematógeno y por *S. aureus*) o corticomedular (por infección u obstrucción urinaria) (11). Los secundarios a infección urinaria son los más frecuentes (en una serie el 81%), seguidos de diseminación hematógena (en la misma serie del 6%) o de causa desconocida (12%) (5). En nuestras pacientes su origen fue la infección urinaria. Los originados por contigüidad son raros (8). Generalmente son producidos por microorganismos Gram negativos y en menor frecuencia por enterococo en el curso de una infección urinaria, especialmente si se asocia a factores predisponentes como urolitiasis, diabetes, inmunosupresión, obstrucción urinaria (10), vejiga neurogénica, tumor, enfermedad poliquística, diálisis peritoneal (12), duplicación pélvica ureteral (4) y, especialmente, reflujo vesicoureteral de cualquier grado, que se ha reportado en el 43% de los casos (6, 10). Otros factores asociados incluyen cirugía del tracto urinario, trasplante renal, cirugía intraabdominal, trauma renal, diabetes mellitus e inmunodeficiencias (12).

Nuestros aislamientos fueron de *E. coli*. En la literatura se ha reportado que los microorganismos Gram negativos, especialmente la *E. coli*, son los patógenos más

comúnmente encontrados si hay una infección urinaria previa (7), aislándose algunas veces cepas productoras de BLEE (13). El *S. aureus* predomina cuando la diseminación es hematógena (14), aunque también puede ser ocasionada por streptococcus (infecciones de la piel y tejidos blandos, dentales, del tracto respiratorio, intraabdominales, cardíacas, genitales, relacionadas a catéteres intravasculares o uso de drogas ilícitas intravenosas) (12). Otros microorganismos involucrados son la *Bartonella henselae*, *Mycobacterium tuberculosis* y microorganismos anaerobios (estos en general asociados a bacterias Gram negativas, aunque pueden estar solos) (15). Aunque el urocultivo se negativice con el tratamiento antibiótico, en el absceso renal aún puede haber crecimiento bacteriano por el mismo microorganismo (13). No es frecuente que una pielonefritis dé origen a un absceso renal, pero una nefronía no tratada adecuadamente sí puede originarlo (15). El urocultivo puede ser negativo a pesar de presentar alteraciones en el uroanálisis (2), aunque también estos dos paraclínicos pueden ser normales si el absceso no tiene comunicación con el sistema colector o ha recibido previamente antibióticos (7). En el cultivo del absceso renal puede aislarse un microorganismo diferente al del urocultivo o ser polimicrobiano (10,12). En pacientes inmunocomprometidos puede detectarse *Candida* y *Aspergillus* (11).

La ecografía renal de control no pudo detectar el absceso renal en el segundo caso, situación descrita por otros autores (7), la cual ha mostrado una baja sensibilidad (2), pero continúa siendo el examen más rentable para este fin (16). La presencia de nefromegalia debe hacer sospechar esta condición, completando el estudio con el TAC (7), similar a lo encontrado por nosotros. En la ecografía se observará un área hipoeoica rodeada de un área hipoeoica y un Doppler mostrará una región interna no vascularizada rodeada en su periferia por una zona vascularizada (8). Aunque algunos reportan que la ecografía puede detectar el 93% de los abscesos renales, otros indican que sus hallazgos pueden ser equívocos, por lo que se recomienda el TAC con contraste que define mejor la extensión de las lesiones (9, 10), como sucedió especialmente en el segundo caso que reportamos. La resonancia magnética se puede usar en casos de alergia a los medios de contraste o insuficiencia renal (11). La urografía por resonancia magnética puede valorar algunas anomalías del tracto urinario, aportando información tanto estructural como funcional, por lo que se ha convertido en una herramienta de diagnóstico importante en los últimos tiempos (2). En ocasiones la ecografía renal o la TAC no pueden diferenciar entre nefronía y absceso, en



esta situación la punción y aspiración con cultivo de la lesión puede ayudar (15). La gammagrafía renal DMSA cuantificará la función renal (15) al igual que la formación de cicatrices, que ha sido reportada en el 91% de los pacientes a los que se les realizó (6). La mejoría en las técnicas de imagen ha venido aumentando el diagnóstico de nefronías, indicando que posiblemente no son tan inusuales como se consideraba (2). En el seguimiento, la ecografía renal mostrará una progresiva resolución de las colecciones. Con el TAC se puede apreciar la resolución de los abscesos y la gammagrafía renal DMSA mostrará la extensión de la inflamación renal, la formación de cicatrices (en la mayoría de los pacientes), alteraciones en la función renal y se correlacionará con la mejoría (7,9).

Dentro de los diagnósticos diferenciales están la nefronía lobar aguda, pielonefritis aguda complicada con necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa, malacoplaquia, tuberculosis o carcinomas (8).

El manejo depende del estado del paciente, el tamaño y número de abscesos, si el absceso es unilocular o septado, uropatías asociadas y la función del riñón comprometido (15). El tratamiento incluye antibióticos intravenosos, drenaje percutáneo, drenaje quirúrgico o nefrectomía (9). Están asociados a una evolución tórpida la presencia de abscesos de gran tamaño, uropatía obstructiva, reflujo vesicoureteral grave, diabetes mellitus, microorganismos formadores de gas y edad avanzada (10). Si el urocultivo revela un microorganismo, se espera que este sea el causal del absceso, y el manejo antibiótico debe depender de la susceptibilidad del microorganismo. Pero si existen cálculos renales, se aconseja realizar punción del absceso para definir mejor el microorganismo, ya que puede ser polimicrobiana (15). La respuesta clínica, por lo general, se observará dentro de 48 a 72 horas después de iniciar el tratamiento (4). Se aconseja cirugía si no hay mejoría en los primeros tres días de manejo (10), en los casos de pacientes con abscesos entre 3 a 5 cm en quienes la punción percutánea fracasó o no mejoraron con el manejo médico, si el absceso es mayor de 5 cm, hay inmunocompromiso o en paciente séptico (11). En general los abscesos menores de 3 cm, los más frecuentes en pediatría, mejorarán con antibióticos (5). La duración óptima del manejo antibiótico no está establecida, pero tres semanas fueron mejores que dos semanas (15). Algunos consideran dos semanas de antibióticos intravenosos seguidos de dos a cuatro semanas de antibióticos orales (12). En una revisión reciente el 75% recibió manejo antibiótico combinado y el 25% monoterapia (10). En otra

revisión, la duración del manejo antibiótico fue de 14 a 60 días y se cambió el tratamiento intravenoso por el oral guiado por la resolución de la fiebre, la disminución de la respuesta inflamatoria y el resultado de la ecografía de control (2). La duración de los antibióticos también puede ser guiada por imágenes hasta la resolución de las lesiones (5). En promedio la resolución de las lesiones en un estudio fue de 19,5 días, algo mayor (23 días) sin drenaje que con drenaje (18,5 días), aunque sin significancia estadística (5). En nuestros pacientes el manejo fue solamente médico, ya que cirugía pediátrica no consideró necesaria ninguna intervención quirúrgica. Todo el tratamiento fue intravenoso, guiado por el resultado de los antibiogramas. La asociación de los antibióticos se debió a que con la monoterapia no se logró controlar la respuesta inflamatoria sistémica.

La pérdida renal oscila entre un 5 y un 20% (4), y para evitar esta situación debe haber diagnóstico y tratamiento tempranos.

## Conclusiones

El absceso renal en pediatría no es común en nuestra institución, lo que concuerda con lo reportado en la literatura. La persistencia de la fiebre más allá de tres días en un niño con infección urinaria debe hacer sospechar la formación de una colección supurada, especialmente si la ecografía inicial o de control evidencian nefromegalia, hay en el cuadro hemático leucocitosis y los reactantes de fase aguda persisten elevados. Cuando existen dudas los estudios de imágenes se deben ampliar con TAC renal con contraste o RNM con contraste, ya que en ocasiones la ecografía renal no detectará las lesiones. Es importante el diagnóstico precoz para definir mejor el manejo antibiótico, su duración, valorar factores predisponentes y un posible manejo quirúrgico. En los dos casos reportados llama la atención que, a pesar de un adecuado manejo antibiótico, no fue posible evitar la evolución a la formación de abscesos renales múltiples.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.



Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. López J. Infección urinaria en pediatría. Evaluación del antibiótico empírico inicial. *Pediatría*. 2008; 42(2): 51-62.
2. Bitsori M, Raissaki M, Maraki S & Galanakis E. Acute focal bacterial nephritis, pyonephrosis and renal abscess in children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 1987-93.
3. Piñera C, Loyola F & Hernández P. Nefronia en pediatría: dentro del espectro de las infecciones urinarias. Serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol*. 2015; 32(5): 564-8.
4. Seguias L, Srinivasan K & Mehta A. Pediatric Renal Abscess: A 10-year Single-Center Retrospective Analysis. *Hospital Pediatrics*. 2012; 2(3): 161-6.
5. Linder BJ & Granberg CF. Pediatric renal abscesses: a contemporary series. *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12(2): 99 e1-5.
6. Cheng CH1, Tsai MH, Su LH, Wang CR, Lo WC, Tsau YK, Lin GJ, Huang YC, Chiu CH & Lin TY. Renal abscess in children: a 10-year clinical and radiologic experience in a tertiary medical center. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(11): 1025-7.
7. Cancelinha C, Santos L, Ferreira C & Gomes C. Renal abscesses in childhood: report of two uncommon cases. *BMJ Case Rep*. 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-202408.
8. Comploj E, Cassar W, Farina A, Gasparella P, Trenti E et al. Conservative management of pediatric renal abscess. *Journal of Pediatric urology*. 2013; 9: 1214-7.
9. Consuelo M, Dominguez C, Estornell F & García-Ibarra F. Tratamiento conservador de un absceso renal múltiple. *Cir Pediatr*. 2013; 26: 150-2.
10. Fullá J, Storme O, Fica A, Varas A, Flores J, Marchan F & Varas D. Abscesos renales y peri-renales: análisis de 44 casos. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (5): 445-51.
11. Ybarra ME, Ambrosio LD & Fioravanti A. Descripción del caso presentado en el número anterior: absceso renal. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(2): 173-9.
12. Lohr JA & O'Hara SM. Renal (Intrarenal and Perinephric) abscess. Chapter 52. Long: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3rd ed. 2008).
13. Hochreiter D, Lin J, Singh J & Shetty AK. Renal abscess due to community-acquired extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* in a 15-year-old girl. *Urology*. 2015; 85: 1480-2.
14. Yock LC & Boyce TG. Fever and Abdominal Pain Following Incision and Drainage of a Cutaneous Abscess. *Clinical Pediatrics*. 2015; 54(3): 296-8.
15. Gonzales ET & Kaplan SL. Renal abscess. Feigin and Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. James D. Cherry, Gail J Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J Steinbach & Peter J Hotez ed. Elsevier. United States of America. 7ª edición. 2014. pp. 553-8.
16. Swischuk LE. Radiología en el niño y en el recién nacido. Editorial Marbán libros SL. Edición en español. Madrid, España. 2005. pp. 606.

## NEUROPATÍA VASCULÍTICA NO SISTÉMICA: REVISIÓN DE CASO

OSCAR CASTRO ANGULO<sup>1</sup>, HERNÁN CASTRO VARGAS<sup>2</sup>, LUISA FERNANDA GUZMÁN MOLANO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Neurología IV año. Hospital Militar Central/ Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Neurólogo. Fellowship Neurofisiología. Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

<sup>3</sup> Especialista Servicio de Neurología. Hospital Militar Central/ Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Hernán Castro Vargas. Transversal 3 # 49-00 piso 3 sur, Bogotá, Colombia.  
hernan.castrov@urosario.edu.co. Teléfono (57) 311 4004920

Recibido: 27 de octubre de 2017 Aceptado: 5 de diciembre de 2017

### Resumen

La neuropatía vasculítica no sistémica es una condición poco común, caracterizada por el compromiso aislado del sistema nervioso periférico a causa de la infiltración celular en el lecho vascular encargado de su irrigación. Es un término acuñado hace poco más de tres décadas y se considera una enfermedad poco descrita y subdiagnosticada.

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de mediana edad que debuta con síntomas progresivos de predominio motor en miembros inferiores, quien es sometido a una serie de estudios que permiten concluir el diagnóstico. Es tratado con corticoides sistémicos, agentes citotóxicos y, por último, agentes biológicos con los que se estabilizaron los síntomas.

**Palabras clave:** vasculitis; neuropatía; electrodiagnóstico; inmunosupresor; biopsia de nervio; remisión; resistencia.

## NON-SYSTEMIC VASCULITIC NEUROPATHY: CASE REVIEW

### Summary

Non-systemic vasculitic neuropathy is a rare condition characterized by the isolated involvement of the peripheral nervous system caused by cellular infiltration in the vascular bed responsible for its irrigation. It is a term which was coined a little over three decades ago and is considered a poorly described and underdiagnosed disease. Below, we present the clinical case of a middle-aged male patient who began experiencing progressive symptoms of motor predominance in the lower limbs, and who underwent a series of studies in order to conclude a diagnosis. The patient was treated with systemic corticosteroids, cytotoxic agents and, finally, biological agents which stabilized the symptoms.

**Keywords:** vasculitis; neuropathy; electrodiagnosis; immunosuppressant; nerve biopsy; remission; resistance.

## NEUROPATIA VASCULÍTICA NÃO SISTÊMICA: REVISÃO DE CASO

### Resumo

A neuropatia vasculítica não sistêmica é uma condição pouco comum, caracterizada pelo compromisso isolado do sistema nervoso periférico a causa da infiltração celular no leito vascular encarregado de sua irrigação. É um termo cunhado há pouco mais de três décadas e se considera uma doença pouco descrita e subdiagnosticada. A seguir, se apresenta o caso clínico de um paciente masculino de meia idade que debuta com sintomas progressivos de predomínio motor em membros inferiores, que é submetido a uma série de estudos que permitem concluir o diagnóstico. É tratado com corticoides sistêmicos, agentes citotóxicos e, por último, agentes biológicos com o que se estabilizaram os sintomas.

**Palavras-chave:** vasculite; neuropatia; eletro diagnóstico; imunossupresor; biopsia de nervo; remissão; resistência.

### Introducción

La neuropatía vasculítica no sistémica o aislada es una condición poco frecuente, cuyo diagnóstico exige haber descartado condiciones vasculares primarias o secundarias como causa dicha condición. El compromiso se limita al sistema nervioso periférico. El estudio de electrodiagnóstico y biopsia de nervio constituyen ayudas diagnósticas indispensables. El inicio de tratamiento inmunosupresor inmediato es indispensable para disminuir el déficit neurológico consecuente, la lista de medicamentos disponibles incluye los corticoides sistémicos, algunos agentes citotóxicos, agentes biológicos como la IGIV y rituximab, sin embargo, la recuperación completa es poco frecuente.

### Caso clínico

Paciente masculino de 41 años, que en el año 2009 inicia cuadro clínico de pérdida progresiva de la fuerza de miembro inferior izquierdo asociada a disminución de la masa muscular, que genera limitación para la marcha y bipedestación por paraparesia. Logra bipedestación con caminador, se moviliza en silla de ruedas, presenta deterioro lento y progresivo de la fuerza muscular.

En 2010, se realiza estudio de electromiografía y velocidades de neuroconducción que reporta ausencia de potencial motor en nervio peroneo izquierdo y disminución de la amplitud motora en nervio tibial izquierdo con disminución de la velocidad de conducción. La electromiografía de rectus femoris, tibial anterior y paravertebral

L5 izquierdo muestra la presencia de PUM con duración y amplitud aumentadas, presencia de actividad denervatoria caracterizada por la presencia de ondas agudas y fasciculaciones en el reposo. El estudio neurofisiológico presenta resultados anormales, lo que sugiere enfermedad motoneuronal y lleva a considerar compromiso por mononeuropatía múltiple. Un año después el mismo estudio no reporta progresión del cuadro motoneuronal, aunque se evidencia mayor compromiso en miembro inferior izquierdo.

En 2013, se lleva a cabo el estudio de biopsia de nervio periférico con hallazgos histológicos sugestivos de arteriopatía de pequeño vaso severa, asociada a estudio de ACE (enzima convertidora de angiotensina) negativo.

En 2014, es hospitalizado para estudio de causas sistémicas de vasculitis. En el examen neurológico se encuentra disminución del tono muscular e hipotrofia en miembros inferiores, de predominio izquierdo. La fuerza muscular en miembros inferiores se registra como 3+/5 miembro inferior derecho, 3/5 miembro inferior izquierdo, ROT +/++++ rotulianos, 0/++++ aquilianos, sensibilidad tacto superficial y vibratoria conservadas, respuesta plantar flexora bilateral; no se reportan otras alteraciones en el examen físico.

Los estudios de química sanguínea reportan: PT 10,9; INR 0,96; PTT 28; TSH 5,3; leucocitos 9,1; N 59%; L 32%; Hb 17; PLT 264; VDRL no reactivo; vitamina B12 418; glucemia 79; BUN 12; K 3,8 y HbA1C 5,4. No se identifican alteraciones en estudios imagenológicos.

cos de tórax, abdomen y neuroeje. No presenta evidencia de alteraciones en estudio de punción lumbar.

Durante la hospitalización se inicia manejo con IGIV en un ciclo de cinco días con adecuada tolerancia, posteriormente es llevado a cinco hospitalizaciones durante los siguientes meses para aplicación de nuevos ciclos de IGIV. Durante este periodo no se registra deterioro de la fuerza muscular de miembros inferiores ni nuevas manifestaciones. En el año 2016 se inicia manejo con rituximab 1000 mg IV semestral.

## Neuropatía vasculítica

### Definición

Las vasculitis son desórdenes sistémicos o locales en los cuales las paredes de los vasos sanguíneos son infiltradas por células inflamatorias, generando lesiones isquémicas secundarias en el tejido irrigado. Los vasos afectados pueden ser de cualquier calibre (1); el sistema nervioso periférico se puede ver comprometido en 60-70% de los casos de vasculitis sistémicas dando lugar a las neuropatías vasculíticas (2,3).

La clasificación más aceptada para este grupo de patologías es la propuesta por Peripheral Nerve Society Task Force que considera tres grupos basándose en el origen de la neuropatía vasculítica (2,3):

1. Primaria sistémica: el daño vascular es producido por condiciones inherentes a los vasos sanguíneos como en el síndrome de Churg Strauss y la granulomatosis de Wegener (1-3).
2. Secundaria sistémica: el daño vascular es mediado por el sistema inmune, puede ser desencadenado por infecciones, medicamentos, neoplasias, condiciones preexistentes autoinmunes como las enfermedades del tejido conectivo (1-3).
3. No sistémica: el daño vascular no se asocia a condiciones primarias o secundarias sistémicas, el compromiso se limita al sistema nervioso periférico (1,3,4). Es también denominada neuropatía vasculítica aislada (5). Este tipo de neuropatía vasculítica fue descrita por primera vez en 1985, sin embargo, aún es pobremente entendida y probablemente subdiagnosticada si se compara con las variantes sistémicas. El término fue acuñado por BJ Dyck en 1987, algunos alegan que es una forma leve de vasculitis sistémica con síntomas de predominio nervioso

periférico, mientras que otros argumentan que es una enfermedad únicamente del nervio periférico (6).

### Fisiopatología

Los vasos sanguíneos que irrigan el sistema nervioso periférico son infiltrados por células inflamatorias, causando isquemia endoneural y daño axonal; los vasos del epineuro se ven comprometidos con mayor frecuencia (4). Los nervios periféricos tienen una rica irrigación anastomótica con dos sistemas vasculares integrados que, asociada a la habilidad del nervio para tolerar condiciones anaeróbicas, favorece la resistencia a situaciones de isquemia crónica, por eso solo cuando el compromiso de la vasa nervorum es extenso se presentan daños axonales (3). Las fibras mielinizadas son las más sensibles a isquemia, por ende, su compromiso se manifiesta más temprano (5).

Las fibras motoras y sensitivas se pueden afectar en un patrón asimétrico, el daño puede perdurar a pesar de la inactividad de la vasculitis, la recuperación suele ser lenta y parcial, haciendo que el tratamiento temprano sea necesario para prevenir el daño permanente (1,5).

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las neuropatías vasculíticas dependen de la distribución y severidad del compromiso vascular. En casos primarios y secundarios los síntomas sistémicos, como el dolor abdominal, hematuria y síntomas respiratorios, son comunes. Los casos no sistémicos no se acompañan de otros síntomas, aunque 30% de los pacientes reporta manifestaciones constitucionales como fatiga, pérdida de peso, mialgias, artralgias o fiebre (1-3).

Los síntomas se pueden desarrollar en un periodo de semanas a meses, en el 30% de los casos la instauración es lenta y progresiva. Estos pacientes suelen debutar con ataques agudos de dolor, seguidos de sensación de ardor cutáneo y debilidad local que comprometen el territorio de un solo nervio; en un lapso de tiempo que oscila entre días y semanas otros nervios se pueden ver afectados lo que resulta en mononeuritis múltiple, algunos pacientes pueden presentar varias mononeuropatías que se combinan en un patrón de polineuropatía simétrico o asimétrico. La mayoría de los pacientes presentan síntomas sensitivos y motores, 80% de los casos debutan con dolor, en 15% de las personas afectadas predominan los síntomas sensitivos por el compromiso de nervios cutáneos, la presentación motora pura es rara (1-3,6,7).

El fenotipo típico de la neuropatía vasculítica no sistémica descrito en 45% de los casos es el de una neuropatía multifocal o mononeuropatía múltiple por eventos isquémicos secuenciales en nervios individuales, 35% de los pacientes presenta mononeuropatías individuales que se pueden superponer semejando una polineuropatía asimétrica, solo 20% asemeja una polineuropatía simétrica. El nervio peroneo común o la división peronea del nervio ciático distal en miembros inferiores y el nervio ulnar próximo al codo en miembros superiores tienen pobre circulación colateral, por lo tanto, son más susceptibles a sufrir daño por isquemia (1-4,6).

### Diagnóstico

Una correcta anamnesis, asociada a un examen físico completo, constituye una herramienta valiosa en el diagnóstico de las neuropatías vasculíticas, las ayudas diagnósticas disponibles son las siguientes (8):

1. Laboratorio clínico: estudios paraclínicos que arrojan información de importancia relacionada con estados inflamatorios, infecciosos, autoinmunes y neoplásicos que pueden asociarse al origen de la vasculitis (8); los recomendados son el hemograma, electrolitos, función renal, uroanálisis, VSG, PCR, ANA, ANCA, factor reumatoide, electroforesis de proteínas, PTOG, HbA1C, crioglobulinas, complemento, antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos hepatitis C. Se sugiere considerar otros estudios de química sanguínea individualizados a cada caso. El estudio de punción lumbar está indicado en pacientes con signos proximales y síntomas que sugieran compromiso radicular, evidencia electrodiagnóstica de enfermedad desmielinizante o axonal, sospecha de sarcoidosis, infección o neoplasia (8).

2. Electrodiagnóstico: el estudio de electromiografía y neuroconducción ayuda a definir la distribución del compromiso neurológico (focal, multifocal), identifica la modalidad (sensitiva o motora) y permite caracterizar la probable patología (desmielinizante o pérdida axonal), además de ayudar a seleccionar el nervio idóneo para estudio de biopsia. En las neuropatías vasculares se encuentran hallazgos sugestivos de pérdida axonal aguda y subaguda en fibras sensitivas y motoras, frecuentemente en parches o distribución multifocal. El patrón más frecuente es el de polineuropatía asimétrica, seguido de patrón de mononeuropatía múltiple y, en menor frecuencia, el patrón de mononeuropatía de pérdida axonal (2). Puede encontrarse un bloqueo en estudios de conducción nerviosa motora en los estadios siguientes al inicio de los síntomas, lo que sucede porque la degeneración walle-

riana no se ha desarrollado en la parte distal del nervio infartado, por lo que permite la conducción de potenciales de acción a través del nervio en la estimulación distal, en contraste con la falla en conducción a través del nervio infartado con estimulación proximal. Cuando sucede la degeneración walleriana después de una semana, la falla en la conducción ocurre en la estimulación proximal y distal y desaparece ese aparente bloqueo. Los potenciales de acción sensitivos disminuyen en amplitud y desaparecen entre siete y diez días después del evento isquémico (2). En los casos más crónicos puede haber evidencia de denervación en curso o varios grados de reinervación (4).

3. Biopsia de nervio: la biopsia de nervio continúa siendo crucial en el diagnóstico de neuropatías periféricas. Es usada de manera amplia en el diagnóstico de neuropatías de origen vasculítico, inflamatorio, neoplásico o por depósitos. En caso de neuropatías de fibras pequeñas la biopsia de piel es el estudio ideal (8), se sugiere asociarla a biopsia muscular para mayor precisión diagnóstica (4,7,8). Los hallazgos más frecuentes son inflamación de la pared del vaso y signos de daño vascular activo o crónico, la inflamación perivascular o mural no es específica (2,3). En los casos de neuropatía vasculítica no sistémica la biopsia de nervio suele mostrar cambios consistentes en neuropatía axonal que incluyen disminución en la densidad de la fibra nerviosa, degeneración walleriana y regeneración en clústeres axonales; la pérdida axonal suele ser multifocal en áreas proximales, pero suele ser multifocal en áreas distales por el entretendido de las fibras descendentes; suele afectar pequeños vasos, pero no se limita a la microvasculatura (3,9). Las lesiones vasculíticas se caracterizan por infiltrados de células T (CD4 o CD8) en el epineuro y macrófagos que invaden las paredes de los vasos sanguíneos y producen necrosis fibrinoide y otros signos de daño vascular; la inmunofluorescencia directa muestra depósitos inmunes de IgM, fibrinógeno y C3 (3,4,9).

### Criterios diagnósticos para neuropatía vasculítica no sistémica según el *Peripheral Nerve Task Force*

1. Neuropatía vasculítica definida por patología o probablemente por clínica.

2. Evaluar signos síntomas y paraclínicos que sugieran compromiso sistémico, en caso de estar presentes se descarta: evidencia de compromiso sistémico, aneurismas viscerales, ANCAS, VSG>100, crioglobulinas, evi-



dencia patológica de vasculitis en tejido no neuromuscular, infección subyacente, condiciones o medicamentos que predisponen el desarrollo de vasculitis (3,9)

#### Tratamiento

Los casos de vasculitis sistémica asociada a un desencadenante específico requieren tratamiento para la condición o desencadenante identificado (3), el inicio temprano de la terapia disminuye el daño inflamatorio (2). Es de importancia destacar que las neuropatías vasculíticas se relacionan con pérdida axonal, a pesar de un manejo inmunomodulador agresivo, la reinervación y recuperación sensitiva y motora pueden ser lentas e incompletas, la meta a corto plazo es estabilizar y a largo plazo se busca disminuir el déficit neurológico teniendo en cuenta que la recuperación completa es poco frecuente (9).

Los casos sistémicos que suelen ser de mayor severidad requieren la combinación de corticoides y agentes citotóxicos como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato. En casos no sistémicos severos o que sean progresivos a pesar del uso óptimo de corticoides se recomienda asociar también un agente citotóxico (3,9).

Se recomienda tener siempre en cuenta las medidas no farmacológicas como consejería y educación, dispositivos de soporte y manejo del dolor neuropático (3).

El tratamiento en general tiene dos fases:

**La inducción de la remisión** es el tratamiento inicial que resulta en la resolución de las manifestaciones de vasculitis activa (7).

**El mantenimiento de la remisión** es el tratamiento continuo por tiempo prolongado (18-24 meses) con el objetivo de mantener el control y prevenir recaídas (7).

Las dosis sugeridas de **prednisona o prednisolona** es 1/mg/kg/día. En casos severos se sugiere la administración metilprednisolona por 3-5 días seguido de prednisolona oral, después de 1-2 meses se comienza a disminuir la dosis en 5-10 mg cada semana según la respuesta del paciente (2). Los casos de neuropatía vasculítica no sistémica son susceptibles de recibir monoterapia con corticoides en una dosis de prednisolona 1 mg/kg/día y titular a 25 mg a los 3 meses, 10 mg a los 6 meses y continuar bajas dosis (prednisona 5-7,5 mg/día) por 6-18 meses para prevenir recaídas (2,3,9).

Los medicamentos citotóxicos recomendados son:

**Ciclofosfamida** a una dosis de 2 mg/kg/día oral o 15 mg/kg IV cada 2-3 semanas, se reemplaza por azatioprina o metotrexato una vez alcance el estado de remisión, generalmente en 3-6 meses (2). Se deben tener en cuenta los posibles efectos secundarios: supresión de médula ósea, cistitis hemorrágica, infecciones sistémicas, riesgo de malignidad como linfoma, leucemia carcinoma de células transicionales de la vejiga y cáncer de piel no melanoma, por lo que se debe hacer hemograma cada semana tras la primera dosis y después cada dos semanas, parcial de orina cada semana por los primeros meses y después mensual (2,10).

**Azatioprina** en dosis de 50 mg/día y aumentar 50 mg cada 3-5 días hasta 2-3 mg/kg/día. Los efectos secundarios esperados son náuseas, diarrea, mialgias, rash y fiebre al inicio del tratamiento, a largo plazo puede generar supresión de médula ósea, hepatotoxicidad, pancreatitis y riesgo de infecciones sistémicas y neoplasia, por lo que debe monitorizar con hemograma y estudio de función hepática cada semana por el primer mes, después cada mes por 6 meses y después cada 3 meses (2,10).

**Metotrexato** puede ser útil en casos leves. Se recomienda iniciar con 7,5-15 mg/semana y aumentar hasta 20-25 mg/semana según la respuesta clínica, se debe continuar por 18-24 meses antes de intentar disminuir su dosis. Puede generar náuseas, leucopenia, estomatitis ulcerativa, fatiga, mareo, rash, supresión de médula ósea, neumonitis intersticial, por lo anterior se debe monitorizar enzimas hepáticas, no olvidar suplementar con ácido fólico en una dosis no inferior a 5 mg a la semana (2,10).

La **resistencia al tratamiento** se define como el aumento en la actividad de la enfermedad después de 6 semanas de terapia combinada, o mejoría, pero con persistencia de actividad de la enfermedad después de 8 semanas (3), en estos casos se recomienda confirmar el diagnóstico o dar paso a terapias biológicas como la IGIV o rituximab (2,3).

La **IGIV** ha mostrado ser un tratamiento efectivo en varios pacientes con resistencia a terapia estándar, la dosis sugerida es de 2 g/kg en 2-5 días, de acuerdo con la respuesta se da las siguientes dosis; suele ser bien tolerado, pero puede generar meningitis aséptica, cefalea, mialgias, lesión renal aguda, neutropenia, rash o síndrome de hiperviscosidad (2).

**Rituximab** es una inmunoglobulina monoclonal anti CD20, la dosis recomendada es 375 mg/m<sup>2</sup> IV cada semana por 4 semanas, puede generar hipotensión, disnea, fiebre, náuseas, escalofrío, prurito, urticaria, angioedema, cefalea o enfermedad pulmonar (2).

#### Seguimiento

En los casos de vasculitis sistémicas, según la causa, existen parámetros inflamatorios o serológicos que permiten hacer seguimiento a la actividad de la enfermedad. En los casos no sistémicos estas medidas no están disponibles, sin embargo, para ambas clasificaciones la mejoría del dolor, la fatiga y astenia y los cambios reportados en el examen neurológico son de utilidad para el correcto seguimiento a la evolución ya que permite detectar la estabilidad del cuadro o posibles recaídas (3,4,11).

#### Conclusión

La neuropatía vasculítica no sistémica es una condición infrecuente cuyo abordaje implica el uso de la semiología como una herramienta diagnóstica inicial y valiosa, asociada a ayudas diagnósticas disponibles que permiten evidenciar el daño del lecho vascular en el sistema nervioso periférico, asociado a la ausencia de compromiso sistémico. El diagnóstico y tratamiento oportuno son imprescindibles para estabilizar los síntomas y disminuir el déficit neurológico. Conocer el grupo de agentes farmacológicos disponibles, sus contraindicaciones y posibles efectos secundarios es fundamental para el abordaje de los pacientes, teniendo en cuenta que la recuperación completa es poco frecuente.

#### Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses que invalide la investigación.

#### Apoyo financiero

Este trabajo se realizó con recursos propios de los investigadores.

#### Referencias

1. Vrancken, ALlexander; Said G. Vasculitic neuropathy. In: Handbook of Clinical Neurology. 2013. p. 463–83.
2. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJB. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014; 13(1): 67–82.
3. Collins MP, Arnold WD, Kissel JT. The neuropathies of vasculitis. *Neurol Clin*. 2013; 31(2): 557–95.
4. Ubogu EE, Immunopathology N. Inflammatory Neuropathies: Pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. *Acta Neurophologica*. 2016; 130(4): 445–68.
5. Rutgers A, Kallenberg CGM. Peripheral neuropathy in AAV — when vasculitis hits a nerve. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2011; 8(3): 127–8.
6. Collins MP, Periquet MI, Heumatology EXR. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(49): S118–s30.
7. Marsh EA, Davies LM, Llewelyn JG. How to recognise and treat peripheral nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2013; 13: 408–11.
8. Grisold W, Grisold A. Neuromuscular Issues in Systemic Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15(7): 2–12.
9. Collins MP. The vasculitic neuropathies: an update. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25: 573–85.
10. Broussalis E, Trinkka E, Mccoy M, Killer M. Treatment strategies for vasculitis that affects the nervous system. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 818–35.
11. Maria C, Di G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci* [Internet]. 2009; 285(1–2): 13–21.

## RECOMENDACIONES A LOS AUTORES

Sometimiento online a través del siguiente link: <http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/about/submissions#onlineSubmissions>.

MED es la revista científica de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. Su principal fin es la difusión de trabajos originales que contribuyan a ampliar los conocimientos en el área de Medicina y Ciencias de la Salud.

### **Política editorial de la revista**

Para garantizar la calidad de las publicaciones científicas, su integridad, transparencia y debida salvaguarda de los principios éticos que rigen la investigación médica, la Revista MED acepta y se acoge a los lineamientos establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), por Equator Network (<http://www.equator-network.org/>) y por el Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>)

### **Derechos de autor**

Ninguna publicación puede reproducir ni traducir en forma total o parcial, los artículos ni sus resúmenes, sin autorización escrita por parte del Comité Editorial de la revista MED.

### **Proceso editorial**

Todos los manuscritos propuestos por los autores para publicación en la revista MED serán revisados inicialmente por el Comité Editorial y enviados posteriormente a evaluación externa a pares científicos relacionados con la temática y el contenido del texto. Para facilitar este paso, junto con el manuscrito, los autores deben enviar y sugerir el nombre, la afiliación y el correo electrónico de dos posibles evaluadores nacionales y un posible evaluador internacional. Los nombres de los evaluadores sugeridos por los autores por ninguna razón deberán aparecer en el contenido del manuscrito.

Cuando el autor reciba los conceptos emitidos de los evaluadores, deberá responderlos a la mayor brevedad incorporando las modificaciones correspondientes en el texto, en un tiempo máximo de dos semanas. Si en el transcurso de las cuatro semanas siguientes, la revista MED no ha recibido la respuesta de los autores, el Comité Editorial no se continuará con el proceso editorial. Si hay desacuerdo, los autores expresarán sus conceptos al editor, quien los enviará a un segundo o tercer evaluador y con el nuevo concepto, el Comité Editorial tomará una decisión definitiva, que se informará oportunamente a los autores.

El Comité Editorial de la revista MED tiene la potestad de aceptar o rechazar los manuscritos sometidos para publicación. Finalizado el proceso de edición y corrección de estilo, las galeradas del artículo, serán enviadas a los autores para su aprobación en un término máximo de 72 horas.

Informamos que la Revista Med tiene naturaleza de acceso abierto y los metadatos de citación correspondientes a los manuscritos seleccionados para publicación serán depositados en crossref (<http://www.crossref.org/>).

### **Envío, recepción y arbitraje del manuscrito**

El manuscrito debe ser remitido a través del sistema en línea disponible en el enlace de información para autores en [revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/use/register](http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/use/register).

Adicionalmente a la carga del manuscrito completo en la plataforma OJS de la revista, se deberá enviar una carta de presentación firmada en original por todos los autores, en la cual solicitan someter el artículo a publicación en

la que conste que todos conocen y están de acuerdo con su contenido, y que el manuscrito no ha sido publicado anteriormente ni se ha sometido a publicación simultánea en otra revista, cediendo los derechos de publicación a la Revista MED (formato anexo). Solo cuando se reciba la carta de remisión, se iniciará el proceso de revisión editorial del manuscrito.

Al someter un manuscrito para publicación en la revista MED, los autores aceptan con su firma, explícita o implícitamente, que:

1. Conocen detalladamente las instrucciones para los autores y las han seguido detalladamente.
2. Todos los autores cumplen todos los criterios internacionalmente aceptados para ser considerados como tal.
3. Todos los autores conocen la versión final del manuscrito sometido para publicación y están de acuerdo con ella.
4. No se ha incurrido en conducta alguna que pueda considerarse como transgresión de la integridad científica o de los principios éticos que rigen las publicaciones científicas.

En caso de aceptarse para publicación, los autores sólo mantendrán los derechos de autoría de sus artículos, pues los derechos de publicación y reproducción pasarán a ser propiedad de la Revista MED, por lo que no se podrán reproducir parcial o totalmente sin permiso escrito del Editor. De igual forma los autores cederán a la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada de forma exclusiva, los derechos de reproducción, de distribución y de traducción de su trabajo por cualquier medio o soporte, sea éste impreso, audiovisual o electrónico. El contenido de los artículos publicados en la Revista MED es de exclusiva responsabilidad de los autores, por lo que no representan el pensamiento del Editor, ni de los miembros de la revista, ni de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

### **Información general sobre los manuscritos**

La Revista MED publica trabajos científicos, escritos en español o en inglés, en las siguientes categorías.

**Artículo original de investigación científica y tecnológica:** Documento inédito que presenta de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación básica, experimental, clínica, epidemiológica o sociohumanística.

**Artículo corto:** Documento breve que presenta resultados originales preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica, que por lo general requieren de una pronta difusión.

**Presentación de caso y serie de casos clínicos:** Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico o serie de casos. Deberá incluir una actualizada revisión sistemática de la literatura sobre casos análogos.

**Revisión de tema:** Es el resultado de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica que incluya los últimos reportes publicados en bases de datos reconocidas.

**Cartas al editor:** Representa posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la revista, u otros tópicos, que a juicio del Comité Editorial constituyan un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

## Preparación del manuscrito

Para el sometimiento de los manuscritos, los autores deben atender a las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors, que se encuentran publicadas como Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2013) (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

El manuscrito deberá contener las siguientes secciones.

## Hoja de presentación

- Título (165 caracteres máximo)
- Título corto para los encabezamientos de las páginas (50 caracteres máximo)
- Título en inglés (165 caracteres máximo)
- Un párrafo con los nombres completos de los autores
- La afiliación institucional integrada por grupo, institución, ciudad y país.
- Datos de correspondencia: nombre del autor de correspondencia, dirección completa, número telefónico y de fax, y dirección electrónica.

Resúmenes: El resumen, de tipo semiestructurado, no deberá tener más de 300 palabras y en él se describirán los propósitos del estudio o investigación, la metodología empleada, los resultados y las conclusiones más importantes.

Palabras clave: se deberán elegir cinco palabras clave en cada idioma; para lo anterior podrá consultar los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>; para verificar las de inglés, consulte los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

Texto: El texto se deberá escribir en Word letra tipo Arial número 12 a doble espacio con márgenes de por lo menos 2,5 cm. Los títulos y subtítulos se escribirán en letra minúscula y la extensión del texto no deberá extender las 10,000 palabras incluyendo cuadros y gráficos.

De la introducción: Deberá expresar el propósito del artículo y un resumen del fundamento lógico del estudio u observación. Se deberán mencionar las referencias estrictamente pertinentes, sin que se entre a hacer una revisión extensa del tema. En la introducción no se deben incluir los resultados del trabajo.

De los materiales y métodos: Se deberán detallar los métodos, la población y muestra, las técnicas y los procedimientos seguidos, de tal manera que puedan ser reproducidos.

De los resultados: Estos se deberán presentar con una secuencia lógica dentro del texto, junto con las tablas, figuras o ilustraciones, enfatizando las observaciones más importantes. Los datos organizados en las tablas o ilustraciones no se deberán repetir en el texto.

De la discusión: Se deberá explicar el significado de los resultados y sus limitaciones, incluyendo las implicaciones en investigaciones futuras, pero sin repetirlos de manera detallada, como se hace en el aparte de resultados. También se enfatizará en los aspectos nuevos y relevantes del estudio y se plantearán conclusiones que se deriven de los resultados, evitando los planteamientos que carezcan de soporte científico. Se deberá establecer el nexo de las conclusiones



con los objetivos del estudio, evitando hacer afirmaciones generales. Cuando sea apropiado, se podrán incluir recomendaciones.

De las figuras, tablas y fotografías: El número máximo entre figuras, tablas y fotografías para cada artículo es de ocho y se incluirán al final del documento, después de las referencias bibliográficas. Se deberán especificar los títulos y las leyendas que explican cada uno y cuando las imágenes no sean de su propiedad, el autor se responsabilizará de anexar la respectiva autorización por parte de quien tenga los derechos de publicación.

Los cuadros, mapas conceptuales, fotografías y graficas se enviaran por separado a manera de fichero complementario en formato tif (Tagged Image File Format) de 300 dpi (dots per inch) o JPG, y deben estar acompañadas de sus respectivos pie de foto, indicando la fuente de la que fueron tomadas, año, título y su ubicación dentro del texto (número de página).

De los agradecimientos: Al final del texto, se podrán hacer una o más declaraciones de agradecimiento a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas a su trabajo.

Apoyo Financiero: Se debe especificar el tipo de apoyo: financiero, técnico, logístico, u otros.

De los conflictos de intereses: En el caso de que exista algún conflicto de interés relacionado con la investigación, éste deberá ser expresado por el autor. La revista *Med* se adhiere a las recomendaciones formuladas por ICMJE y adopta el formato de Declaración de Potenciales Conflicto de Intereses, motivo por el cual el formato deberá ser completado por cada uno de los autores que sometan el manuscrito y anexado junto con la carta de remisión. El formulario puede ser descargado en la siguiente dirección <http://www.icmje.org/conflicst-of-interest/>.

De las referencias bibliográficas: Las referencias serán numeradas consecutivamente siguiendo el orden en el cual son mencionadas por la primera vez en el texto (sistema de orden de mención), siguiendo las recomendaciones de las normas Vancouver: <http://library.curtin.edu.au/referencing/vancouver.pdf>.

Si una referencia es citada más de una vez, su número original será utilizado en citaciones ulteriores. Los resúmenes de artículos no se podrán utilizar como referencia y cuando se trate de un artículo aceptado, pero aún no publicado, éste se citará dentro de las referencias como en «en prensa» o «próximo a ser publicado»; para este último caso, se deberá tener la autorización escrita del autor y la comprobación de que ha sido aceptado para publicación.

La abreviatura exacta de la revista citada se debe consultar en la lista de publicaciones periódicas del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>); si la revista no aparece, se escribe el título completo de la revista. Solo se deben transcribir los seis primeros autores del artículo, seguidos de et al. Se recomienda la inclusión de referencias nacionales y latinoamericanas, para lo cual se puede consultar Lilacs, Pubindex, Latindex, Redalyc, Sibra y otras fuentes bibliográficas pertinentes. En caso de dudas sobre la forma correcta de citar una referencia (artículo científico, libro, tesis, página de internet, entre otros), se sugiere consultar la página: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), en la cual se encuentran ejemplos de todos y cada uno de los posibles casos.

Formato electrónico: el manuscrito se debe enviar en Word, preferiblemente en la versión 97-2003. Además de ser adjuntas al documento de Word, las figuras se deben enviar preferentemente como fichero complementario en formato tiff (Tagged Image File Format) de 300 dpi (dots per inch). Las gráficas elaboradas en PowerPoint o Word son de baja resolución, por lo tanto, no se deben incluir este tipo de imágenes en formato electrónico. Las ilustraciones se imprimen en una columna (75 mm) o en dos columnas (153 mm); por consiguiente, se deben enviar las ilustraciones del tamaño en que van a quedar impresas. Si las ilustraciones son en color y se remiten en formato electrónico, se deben enviar en archivos CMYK en formato tiff (Tagged Image File Format) de alta resolución. Si la imagen no tiene texto incluido, la resolución óptima para los archivos CMYK es de 300 dpi; si incluye texto, la resolución recomendada es de 600 dpi y, si son de blanco y negro, de 1.200 dpi. La fuente preferida para las gráficas es Helvética. Si sus archivos son de Macintosh, debe convertirlos a uno de los formatos mencionados. Se requiere una lista completa de los archivos enviados, que incluya los programas cuyo formato se utilizó.

## RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

MED is the scientific review of Universidad Militar Nueva Granada Medicine Faculty. Its main aim is the diffusion of original works that contribute to expand knowledge in Medicine and Healthy Sciences.

### Editorial Policy of the magazine

MED Magazine accept and agree the guidelines established by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), by Equator Network (<http://www.equator-network.org/>) and by Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>), in order to ensure a high quality in scientific publications, its integrity, impartiality and the keeping of ethic principles that govern medical researching.

### Copyright

No other publication must reproduce totally or partially the papers, not even the abstracts, without written permission by the Editorial Committee of MED Review.

### Editorial process

Every manuscript postulated by authors to be published in MED Magazine will be, first, checked by Editorial Committee and, later, sent to external evaluation of scientific pairs related to the topic and content of the text. For making this step easier, authors must send and suggest the name, the relation and the e-mail of two possible national, and one international, evaluator. The name of suggested evaluators won't appear in the content of manuscript. When the author receives concepts from evaluators, he must answer as soon as he gets, with modifications incorporated at the text, not after two weeks. If during the next four weeks MED Magazine has not received the answer of the authors, Editorial Committee will not continue with the process. If there is disagree, authors will express their concepts to editor in chief, which will send them to a second or third evaluator. The Editorial Committee will take a definitive decision, which will be opportunely communicated to the authors.

MED Magazine Editorial Committee has the authority of accept or reject the manuscripts in checking. When editorial and style correction process ends, galley proofs will be sent to the authors for their approval, within a maximum period of 72 hours.

We inform the MED Magazine has a nature of open access. Metadata of quotes for selected manuscripts for publishing will be deposited in crossref (<http://www.crossref.org/>).

Besides the complete uploaded en OJS platform of the magazine, It will be sent an original letter signed by every author, where they ask to consider the paper for being published, in which every one say they know and agree with its content, and the manuscript has not been published before, not has been considered to simultaneous publishing in other magazine. In this letter, every author gives the publishing rights to MED Magazine (form added). Editorial process of manuscript will be beginning just when the remission letter is received.

When a manuscript is considered to publishing in MED Magazine, authors accept with his signature, explicit or implicit, that:

1. They know in detail instructions for authors and they have followed them so right.
2. All authors meet each internationally accepted criterion to be considered like that.
3. Every author knows the final version of manuscript considered for publishing and is agree with it.

4. No one has engaged in transgression of scientific integrity or ethic principles that govern scientific publications behavior.

In case of acceptance for publishing, authors just keep copyright of their articles; publishing and reproduction rights will be property of MED Magazine. This is why the papers will not be partial or totally reproduced without written permission of the editor in chief. In the same way, authors will give exclusively to Medicine Faculty of Universidad Militar Nueva Granada, the reproduction, distribution and translation rights, by any media or support, pressed, audiovisual or electronic. The content of the print papers in MED Magazine is author's entirely responsibility, so it does not represent editor, or members of magazine, not even Medicine Faculty's thoughts.

### **General information about manuscripts**

MED Magazine prints scientific works, written in Spanish or English, in the following categories.

Original article of scientific and technological researching: unpublished file that shows in detail the original results of basic, experimental, clinic, epidemiologic or socio-humanistic researching projects.

Short article: Brief paper that shows original, partial and preliminary results of a scientific and technological researching that, generally, requires a soon diffusion.

Presentation of case and clinic cases series: File that presents the results of a study about a particular situation in order to show the technical and methodological experiences considered in specific case or a case series. It has to include an actualized systematical revision of literature about analogue cases.

Revision of topic: It is the analysis, systematization and integration of researches results, published or unpublished, about a field of science and technology, in order to explain development advances and tendencies. It is characterized by gives a careful bibliographic revision which includes the last published reports in recognized databases.

Correspondence to the editor: These are critical, analytical or interpretative positions on the paper already published in the magazine, or other topics that, according to the Editorial Committee, are important contributions to the discussion of a topic by the scientific community of reference.

### **Manuscript composition**

In order to consider a manuscript, authors must attend at Comitee of Medical Journal Editors recommendations, which are published as Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (Updated December 2013) (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

Manuscript must have the following sections:

- Presentation sheet:
- Title (maximum 165 characters)
- Short title for headings of the pages (maximum 50 characters) A paragraph with complete names of the authors
- Institutional relationship integrated by group, institution, city and country.

Correspondence data: name of the author of correspondence, complete address, telephone number, fax and electronic address.

Abstract: the abstract, semi-structured, will have till 300 words. Purposes of study and researching, methodology used, results and the most important conclusions will be described in it.

Key words: Five words in each languages must be elected; authors may consult Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) of index of Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) in <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>; to verify the key words in English there are the Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

English title (maximum 165 characters) and Abstract

Text: The text must be written in Word, letter type Arial, number 12 in double space, with margins of 2,5 cm at least. Titles and subtitles will be written in minuscule letter and text extension won't pass 10,000, including charts and graphics.

On introduction: it must express the purpose of the paper and an abstract of the logical ground of the study or watching. It must mention just the strictly pertinent references, without an extended revision of the topic. Within introduction there must not be the results of research.

On materials and methods: Methods, population, samples, techniques and followed procedures will be detailed, in order to be reproduced.

On results: Those will be showed as a logical sequence within the text, together the tables, figures and illustrations, making emphasis on the most important observations. Organized data in tables or illustrations won't be repeated in the text.

On the discussion: The meaning of results and its limitations must be explained, including implications to future researches, but without repeating them in detail, as it is made in results section. New and relevant aspects of the study will be emphasized, and conclusion from the results will be formulated, avoiding the approaches not to have scientific grounds. The relation of conclusions with study objectives must be established, avoiding general sentences. Suggestions may be included, if it is appropriated.

Figures, tables and photos: the biggest quantity of figures tables and photos for each paper is eight, and the will be included at the end of the file, after bibliographic references. Titles and legend that explain each one will be specified. When images do not be of author property, he will take the responsibility of add the respective authorization by who has the publishing rights.

Squares, conceptual maps, photos, graphics will be sent separated, as a supplementary file in tif format (Tagged Image File Format) of 200 dpi (dots per inch) or JPG. They must be with their respective photo caption, giving the source from they were taken, year, title and its place inside the text (page number)

On the thanks: At the end of the text, author may give one or more thanks declaration to people that made essential contributions to the work.

Financial Support: The type of support must be specified: financial, technical, logistic, or other.

On the conflicts of interests and on finances: If there is a conflict related to the research, it must be expressed by the author. Researching works must specify the financial sources. MED Magazine adds suggestions given by ICMJE and adopt the form of Declaración de Potenciasles Conflictos de Intereses. This is why the form must be completed by each one of the authors that sent the manuscript, with the remission letter. The form may be downloaded in that address: <http://www.icmje.org/conflicst-of-interest/>.

On bibliographic references: those will be numerated in sequence, following the order of mention by first time in the text (mention order system), according to suggestions of Vancouver rules: <http://library.curtin.edu.au/refer-encing/vancouver.pdf>. If a reference is quoted more than once, its original number will be used in future quotes. Abstracts won't be used as references. When it is an accepted article, but not yet published, this will be quote inside the references as "in press" or "next to be published"; for this last case, it is necessary a permission from the author and checking it has already been accepted for publishing.

The correct abbreviation of the quoted magazine is in the list of periodical publication of Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>); if the magazine does not appear, the complete name of it must be written. Just the names of the six firsts authors must be transcript, followed by et al. We recommend the addition of national and Latin-American references, so Lilacs, Publinde, Latindex, Redalyc, Sibra and other bibliographical sources may be consulted. In case of dudes about the correct way to quote a reference (article, book, thesis, web site, etc) it is

suggested to consult [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.), where there are examples of all and each one of possible cases.

Electronic form: Manuscript must be send in word, better if it is the 97-2003 version. Figures must be sent as supplementary file in tiff format (Tagged Image File Format) of 300 pdi (dots per inch), together the word file. Power point and word graphics are low resolution, the, they must not being included in electronic format. Illustrations are printed in a column (75 mm) or in two columns (153 mm); then, they must be sent in the size they will be printed. If illustrations are in color and they are sent in electronic format, the must be sent in CMYK files in tiff format (Tagged Image File Format) of high resolution. If image does not have text, the best resolution for CMYK files is of 300 pdi; if text is included, suggested resolution is 600 dpi and, if they are black and white, of 1.200 dpi. Preferred source for graphics is Helvetic. If the files are of Macintosh, the must be converted to one of the formats said. It is required a complete list of the sent files, which includes the programs of used format.



## RECOMENDAÇÕES AOS AUTORES

MED é a revista científica da Faculdade de Medicina da Universidade Militar Nueva Granada. Seu principal objetivo é divulgar trabalhos originais que contribuam para a ampliação do conhecimento na área de Medicina e Ciências da Saúde.

### Política editorial da revista

Para garantir a qualidade das publicações científicas, a integridade, transparência e proteção adequada dos princípios éticos para a investigação médica, a Revista MED aceita e acolhe as diretrizes estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), por Equador Network (<http://www.equator-network.org/>) e pelo Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/>)

### Direitos autorais

Nenhuma publicação pode reproduzir ou traduzir os artigos ou seus resumos sem o prévio consentimento por escrito do Conselho Editorial da revista MED.

### Processo editorial

Todos os artigos submetidos por autores para a publicação na revista MED serão inicialmente analisados pelo Conselho Editorial e enviados para avaliação externa por pares científicos relacionados ao tema e conteúdo do texto. Para facilitar este passo, junto com o manuscrito, os autores devem enviar e sugerir o nome, afiliação e e-mail de dois possíveis avaliadores nacionais e um possível avaliador internacional. Os nomes dos avaliadores sugeridos pelos autores não devem figurar no conteúdo do manuscrito por nenhum motivo.

Quando o autor receba os conceitos expressos pelos avaliadores, ele deve respondê-los o mais breve possível com as modificações correspondentes no texto, em um máximo de duas semanas. Se durante as próximas quatro semanas a revista MED não tiver recebido a resposta dos autores, o Conselho Editorial não continuará com o processo de publicação. Caso surja alguma divergência, os autores expressarão seus conceitos ao editor, quem os enviará a um segundo ou terceiro avaliador e com o novo conceito, o Conselho Editorial tomarão uma decisão final, a qual será informada aos autores ao devido tempo.

O Conselho Editorial da revista MED tem o poder de aceitar ou rejeitar manuscritos submetidos para publicação. Após a edição e revisão, as provas de impressão serão enviadas aos autores para aprovação dentro de um período máximo de 72 horas.

Note-se que a Revista Med é de Acesso Livre e os metadatos de citação correspondentes aos manuscritos selecionados para publicação serão depositados no CrossRef: <http://www.crossref.org>

Envio, recepção e arbitragem do manuscrito.

O manuscrito deve ser submetido através do sistema on-line disponível no link de informações para os autores em [revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/use/register](http://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/use/register)

Além da carga do manuscrito completo na plataforma OJS da revista, se deve enviar uma carta de apresentação assinada por todos os autores, com o fim de pedir autorização para submeter o manuscrito para publicação afirmando que todo mundo conhece e concorda com o seu conteúdo, e que o manuscrito não foi publicado anteriormente nem foi submetido para publicação simultânea em outro lugar, dando os direitos de publicação à Revista Med (formulário anexo). Apenas quando a carta de referência seja recebida, o processo de edição do manuscrito começará.

Ao submeter um manuscrito para publicação na revista MAD, os autores aceitam com a sua assinatura, explícita ou implicitamente, que:

- 1) Conhecem em detalhe as instruções para os autores e têm as seguido.
- 2) Todos os autores cumprem todos os critérios aceites a nível internacional a serem considerados como tal.
- 3) Todos os autores conhecem a versão final do manuscrito submetido para publicação e concordam com ele.
- 4). Não tem sido detectada nenhuma conduta que possa ser considerada como violação da integridade científica ou princípios éticos que regem as publicações científicas.

Em caso de aceitação para publicação, os autores conservarão os direitos autorais para os seus artigos, ainda os direitos de publicação e reprodução passarão a ser propriedade da Revista MED, por isso não se podem reproduzir parcial ou totalmente sem a autorização por escrito do editor. Da mesma forma, os autores cederão os direitos exclusivos de reprodução, distribuição e tradução de sua obra por qualquer meio, seja ele impresso, audiovisual ou electrónico para a Faculdade de Medicina da Universidad Militar Nueva Granada. O conteúdo dos artigos publicados na revista MED é da exclusiva responsabilidade dos autores e não representam as opiniões do Editor, dos membros da revista ou da Faculdade de Medicina da Universidad Militar Nueva Granada.

### **Informação geral sobre os manuscritos**

A Revista MED publica artigos científicos, escritos em Espanhol ou Inglês, nas seguintes categorias:

Artigo original de investigação científica e tecnológica: Documento inédito que apresenta em detalhe os resultados originais de projetos de investigação básica, experimental, clínica, epidemiológica ou social e humanista.

Artigo curto: Documento breve que apresenta resultados originais preliminares ou parte de uma investigação científica ou tecnológica, que geralmente exigem uma rápida difusão.

Apresentação de casos e série de casos clínicos: Documento que apresenta os resultados de um estudo sobre uma situação particular, a fim de divulgar as experiências técnicas e metodológicas consideradas num caso específico ou série de casos. Ele deve incluir uma revisão sistemática atualizada da literatura sobre casos análogos.

Revisão do tema: É o resultado de uma investigação que analisa, sistematiza e integra os resultados de investigações publicadas ou não publicadas, sobre um campo em ciência ou tecnologia, a fim de explicar as tendências de progresso e desenvolvimento. Caracteriza-se por apresentar uma cuidadosa revisão bibliográfica que inclui os mais recentes relatórios publicados em bases de dados reconhecidas.

Cartas ao Editor: Representa posições críticas, analíticas e interpretativas sobre os documentos publicados na revista, ou outros temas, que na opinião do Conselho Editorial constituem uma importante discussão do tema por parte da comunidade científica de referência.

### **Preparação do manuscrito**

Para a submissão de manuscritos, os autores devem atender às recomendações do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são publicadas como recomendações para a conduta, relatórios, edição e publicação de trabalhos académicos em revistas médicas (Atualizado em dezembro de 2013) (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). O manuscrito deve conter as seguintes seções:

Folha de rosto:

- Título (165 caracteres no máximo)
- Título curto para os cabeçalhos das páginas (no máximo 50 caracteres)
- Título em inglês (165 caracteres no máximo)
- Um parágrafo com os nomes completos dos autores
- Afiliação institucional composta por grupo, instituição, cidade e país.
- Dados de correspondência: nome do autor de correspondência, endereço completo, número de telefone, número de fax e endereço de e-mail.

Resumos: O resumo do tipo semiestruturado, não deve exceder 300 palavras e deve indicar o fim de estudo ou investigação, a metodologia utilizada, os resultados e as principais conclusões.

Palavras chave: Os autores devem escolher cinco palavras-chave em cada língua; para o anterior podem consultar os descritores de Ciências da Saúde (DeCS) do índice de Ciências da América Latina e Caribe da Saúde (Lilacs) em <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>; para verificar em Inglês ver o Medical Subject Headings (MeSH) do Index Medicus em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>.

- Título em inglês (165 caracteres no máximo)–Resumo

Texto: O texto deve ser escrito em Word, letra tipo Arial número 12 a duplo espaço com margens de pelo menos 2,5 cm. Os títulos e subtítulos serão escritos em letras pequenas e o comprimento do texto não deverá exceder 10.000 palavras incluindo quadros e gráficos.

Introdução: Deve especificar a finalidade do artigo e um resumo da fundamentação do estudo ou observação. Também deve mencionar as referências estritamente pertinentes, sem ter que fazer uma extensa revisão do assunto. A introdução não deve incluir os resultados do trabalho.

Materiais e métodos: Devem descrever detalhadamente os métodos, a população e amostra, técnicas e procedimentos utilizados, de tal forma que eles possam ser reproduzidos.

Resultados: Devem ser apresentados com uma sequência lógica dentro do texto, junto com quadros, figuras ou ilustrações, enfatizando as observações mais importantes. Os dados organizados nos quadros ou ilustrações não devem ser repetidos no texto.

Discussão: Deve explicar o significado dos resultados e suas limitações, incluindo implicações para investigações futuras, mas sem repeti-los em detalhes, como é feito em resultados. Igualmente deve se enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas dos resultados, evitando declarações que carecem de apoio científico. Deve-se estabelecer o nexo das conclusões com os objetivos do estudo, mas evitar afirmações não qualificadas. Se for caso disso, as recomendações podem ser incluídas.

As figuras, quadros e fotografias: O número máximo de figuras, quadros e fotografias para cada artigo é de oito e serão incluídos no final do documento, após as referências bibliográficas. É necessário especificar títulos e lendas de cada um e quando as imagens não são propriedade do autor, ele é responsável de anexar à respectiva autorização de quem possui os direitos de publicação.

Os quadros, mapas conceituais, fotografias e gráficos são enviados separadamente por meio de um arquivo suplementar em formato TIF (Tagged Image File Format) de 300 dpi (pontos por polegada) ou JPG, e deve ser acom-

panhado por sua respectiva lenda, indicando a fonte de onde eles foram tirados, ano, título e localização no texto (número da página).

**Agradecimentos:** No final do texto, você pode fazer uma ou mais declarações de agradecimento a pessoas e instituições que fizeram contribuições substanciais para o seu trabalho.

**Apoio Financeiro:** O tipo de apoio deve ser especificado: financeiro, técnico, logístico ou outro.

**Conflitos de interesses e de financiamento:** No caso de qualquer conflito de interesse relacionado com a investigação, deve ser expresso pelo autor. Para a investigação deve-se especificar a fonte de financiamento. A revista *Med* adere às recomendações dadas por ICMJE e adota o formato de Declarações Potenciais Conflito de Interesses, por isso o formato deve ser preenchido por cada um dos autores a submeter o manuscrito e anexado junto com a carta de apresentação. O formulário pode ser baixado no seguinte endereço <http://www.icmje.org/conflicst-of-interest/>.

**Referências bibliográficas:** As referências são numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto (sistema de ordem de citação), seguindo as recomendações das normas de Vancouver: <http://library.curtin.edu.au/referencing/vancouver.pdf>.

Se uma referência é citada mais de uma vez, o seu número original será utilizado em citações posteriores. Os resumos de artigos não podem ser usados como uma referência e, no caso de um artigo aceito, mas ainda não publicado, este será citado dentro das referências como em «na imprensa» ou «próximo de ser publicado»; para este último, deve ter a permissão escrita do autor e a comprovação de que foi aceito para publicação.

A abreviatura exata da revista citada deve ser consultada na lista de publicações periódicas do Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>); se a revista não aparece, se digita o título completo da revista. Serão transcritos somente os seis primeiros autores do artigo, seguido por et al. Se recomenda a inclusão de referências nacionais e latino-americanas para poder encontrar Lilacs, Pubindex, Latindex, Redalyc, Sibra e outras fontes bibliográficas relevantes. Em caso de dúvida sobre a maneira correta de citar uma referência (artigo científico, livro, tese, website, etc.), sugere-se consultar a página [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que são exemplos de todos os casos possíveis.

**Formato eletrônico:** o manuscrito deve ser enviado em Word, preferencialmente na versão 97-2003. As imagens devem ser enviadas em como arquivo complementar em formato TIFF (Tagged Image File Format) de 300 dpi (pontos por polegada), além de estar anexadas ao documento do Word. Os gráficos desenvolvidos em PowerPoint ou Word são de baixa resolução, portanto, não devem ser incluídos em formato eletrônico. As imagens serão impressas em uma coluna (75 mm) ou duas colunas (153 mm); por consequência, devem-se enviar as imagens do tamanho que elas serão impressas. Se as imagens são de cor e são enviadas em formato eletrônico, devem ser apresentados em arquivos CMYK em formato TIFF (Tagged Image File Format) de alta resolução. Se a imagem não tem texto incluído, a resolução ideal para arquivos CMYK é de 300 dpi; se você incluir texto, a resolução recomendada é de 600 dpi e, se eles são a branco e preto, 1.200 dpi. A fonte preferencial para as imagens é helvética. Se os arquivos são de Macintosh, deve-se convertê-los em um dos formatos acima referidos. É necessária uma lista completa dos arquivos enviados, a qual inclui os programas cujo formato foi usado.

## ÍNDICE DE AUTORES

<b>A</b>	<b>K</b>
<i>Adalberto Sánchez PhD.</i> ..... 14	<i>Karen Cañas</i> ..... 84
<i>Alejandra Rodríguez Bs.C</i> ..... 14	
<b>C</b>	<b>L</b>
<i>Carlos Echandía PhD.</i> ..... 14	<i>Laura Lucía Eslava-González</i> ..... 7
<i>Clara Galvis</i> ..... 45	<i>Lina María Ruiz</i> ..... 45
	<i>Luisa Fernanda Guzmán Molano</i> ..... 91
<b>D</b>	<b>M</b>
<i>Daniel Toledo</i> ..... 34, 45	<i>Mabel Henao-Pacheco</i> ..... 7
<i>Diocel Orlando Lancheros</i> ..... 84	<i>María Alejandra Oróstegui Santander</i> ..... 64
	<i>Mariana A. Torres</i> ..... 55
<b>E</b>	<i>María Teresa Escobar López</i> ..... 72
<i>Eugenia Espinosa</i> ..... 34, 45	<i>Marisol Escaño</i> ..... 7
<i>Eugenia Espinosa García</i> ..... 26	<i>Milton David Herrera</i> ..... 26
<b>E</b>	<b>O</b>
<i>Felipe García Vallejo PhD.</i> ..... 14	<i>Olga Yaneth Echeverri Peña</i> ..... 26
	<i>Orlando Lancheros</i> ..... 84
<b>G</b>	<i>Oscar Castro Angulo</i> ..... 91
<i>Germán P. Sandoval</i> ..... 55	
<i>Germán Vélez</i> ..... 45	<b>P</b>
<i>Gloria Galán Gutiérrez</i> ..... 84	<i>Paola Mera</i> ..... 34
<i>Gloria Lastre Amell</i> ..... 64	
<i>Graciela del Pilar Guerrero</i> ..... 5	<b>R</b>
	<i>Roberto Chaskel</i> ..... 45
<b>H</b>	<b>S</b>
<i>Hernán Castro Vargas</i> ..... 91	<i>Sandra Milena Cano Ibarra</i> ..... 64
<i>Heidy Gómez</i> ..... 45	<i>Shirley A. Ramírez</i> ..... 55
<b>J</b>	<b>Z</b>
<i>Johana María Guevara Morales</i> ..... 26	<i>Zulma Dueñas</i> ..... 7
<i>José María Satizábal PhD.</i> ..... 14	
<i>Juan José López Pérez</i> ..... 84	
<i>Julio Montoya PhD.</i> ..... 14	



**DE CONFORMIDAD CON LOS REQUISITOS LEGALES Y CESION DE DERECHOS  
DE AUTOR Y DE PUBLICACION ACERCA DEL MANUSCRITO TITULADO**

Remitido para su publicación a la Revista MED, los abajo firmantes y autores del mismo declaran:

- \* Que se trata de un trabajo Original.
- \* Que no se ha publicado previamente en ninguna otra revista, física o virtual.
- \* Que no ha sido remitido simultáneamente para su publicación en otra revista.
- \* Que todos los firmantes han contribuido intelectualmente en la elaboración del Manuscrito.
- \* Que todos los firmantes han leído y aprobado el manuscrito que se remite a la Revista Med.
- \* Que en caso de aceptarse su publicación, transfieren todos los derechos de publicación a la Revista MED.
- \* Que a través de este documento, la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada asume los derechos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices o bases de datos nacionales e internacionales.

Nombre \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Documento de Identidad \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Ciudad y Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_



UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA



ISSN 0121 - 5256

ISSN electrónico 1909 - 7700

# REVISTA FACULTAD DE MEDICINA

Aprobación Decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

**PROGRAMA DE MEDICINA** Registro SNIES 91437

Res. 03330 del 27 de febrero de 2018 por medio de la cual se adiciona la Res. 29742 del 28 de dic de 2017 por 7 años.  
Acreditación en alta calidad, Res. 21086 del 24 de diciembre de 2015 por 6 años. 12 semestres

## ESPECIALIDADES MÉDICAS

ÿ Anestesiología	4 años	ÿ Medicina Crítica y Cuidado Intensivo	2 años
ÿ Cardiología	2 años	ÿ Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos	2 años
ÿ Cirugía Cardiovascular	3 años	ÿ Medicina Física y Rehabilitación	3 años
ÿ Cirugía de la Mano y Miembro Superior	1 año	ÿ Medicina Interna	3 años
ÿ Cirugía de Pie y Tobillo	1 año	ÿ Nefrología	2 años
ÿ Cirugía de Columna	2 años	ÿ Neonatología	2 años
ÿ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva	2 años	ÿ Neumología	2 años
ÿ Cirugía General	4 años	ÿ Neurocirugía	5 años
ÿ Cirugía Oncológica	2 años	ÿ Neurología	4 años
ÿ Cirugía Oral y Maxilofacial	4 años	ÿ Neurología Pediátrica	4 años
ÿ Cirugía Pediátrica	5 años	ÿ Neurología Pediátrica para Especialistas en Pediatría	2 años
ÿ Cirugía Plástica Oncológica	1 año	ÿ Cirugía Plástica Ocular	1 año
ÿ Cirugía Plástica, Reconstructiva y Estética	4 años	ÿ Oftalmología	3 años
ÿ Cirugía Reconstructiva de Reemplazo Articular de Cadera y Rodilla	1 año	ÿ Oncología Radioterápica	4 años
ÿ Cirugía Vasculuar y Angiología	2 años	ÿ Ortopedia Oncológica	1 año
ÿ Coloproctología	2 años	ÿ Ortopedia y Traumatología	4 años
ÿ Dermatología	3 años	ÿ Otorología	2 años
ÿ Dermatología Oncológica	2 años	ÿ Otorrinolaringología	4 años
ÿ Endocrinología	2 años	ÿ Patología	3 años
ÿ Gastoenterología	2 años	ÿ Pediatría	3 años
ÿ Ginecología Oncológica	2 años	ÿ Psiquiatría	3 años
ÿ Ginecología Obstetricia	4 años	ÿ Radiología	4 años
ÿ Glaucoma	1 año	ÿ Rehabilitación Oncológica	1 año
ÿ Hematología y Oncología Clínica	3 años	ÿ Reumatología	2 años
ÿ Hemato-Oncología Pediátrica	3 años	ÿ Urología	4 años
ÿ Laringología y Via Superior	1 año	ÿ Urología Oncológica	2 años

## CURSO PREMÉDICO

Transversal 3 No. 49 - 00 Teléfono 6500000 Ext. 2028  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

E-mail: revista.med@unimilitar.edu.co