



Universidad Tecnológica  
de Pereira

Facultad de  
Ciencias de la Salud

# Revista *Médica* DE RISARALDA

No 2. Volúmen 27 - Julio - Diciembre 2021

ISBN 0122-0667



Órgano de la Facultad Ciencias de la Salud  
Universidad Tecnológica de Pereira

Revista dirigida a profesionales y estudiantes en Ciencias de la Salud





Portada: Medicina veterinaria y zootecnia UTP.  
Equipo de prueba en animales para Ventiladores mecánicos COVID-19  
Foto de Giovanni García Castro

ÓRGANO CIENTÍFICO DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
www.utp.edu.co

Rector UTP  
LUIS FERNANDO GAVIRIA TRUJILLO

Vicerrector Académico  
JHONNIERS GUERRERO ERAZO

Vicerrector Administrativo  
FERNANDO NOREÑA JARAMILLO

Vicerrector de Investigaciones, Innovación y Extensión  
MARTHA LEONOR MARULANDA

Decana Facultad de Ciencias de la Salud  
PATRICIA GRANADA ECHEVERRI

## EDITOR

**Giovanni García Castro**  
MD, MSc, PhD (c).  
Profesor Universidad Tecnológica de Pereira.

## COMITÉ EDITORIAL

**Luis Fernando Giraldo Cadavid,**  
MD, MSc, Neumólogo PhD.  
Investigación Médica Aplicada  
Profesor Universidad de La Sabana

**Francisco Javier Ruiz Ortega,**  
MSc, PhD, Didáctica  
Profesor Universidad de Caldas

**Juan Carlos Arango Lasprilla.**  
PhD, Psicología.  
Profesor Universidad de Deusto, Bilbao, España.

**Jorge Enrique Gómez Marín,**  
MD, MSc, PhD, Biología de Parásitos.  
Profesor Universidad del Quindío.

**Álvaro Javier Idrovo Velandia,**  
MD, MSc, PhD, Epidemiología  
Cuernavaca, México.

## COMITÉ CIENTÍFICO FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

**José William Martínez,**  
MD, MSc, PhD, Epidemiología

**Juan Carlos Sepúlveda Arias**  
MD, MSc, PhD, Ciencias Biomédicas.

**Rodolfo Adrián Cabrales Vega,**  
MD, Cirujano General, MSc, PhD.  
Ciencias de la Educación.

**Jorge Enrique Machado Alba,**  
MD, MSc, PhD, Farmacología.

**Ángela María Giraldo Montoya,**  
MD, Internista, Neumóloga.

**German Alberto Moreno Gómez,**  
MD, MSc, PhD, Salud Pública

**Juan Carlos González Corrales,**  
MV, PhD, Ciencias Biomédicas.

**José Fernando Gómez González,**  
MD, Intensivista, PhD (c).

**Luz Natalia Franco Montoya,**  
MV, MSc, PhD, Zootecnia.

**Eduardo Ramírez Vallejo,**  
MD, Internista, Cardiólogo

**David Ricardo Echeverry Piedrahita,**  
MD, Intensivista, PhD (c).

**Carlos Danilo Zapata Valencia**  
MSc, Director Ciencias del Deporte y la Recreación

**Juan Fernando Chica Builes**  
MSc, Director Medicina Veterinaria y Zootecnia

## EVALUADORES

**Fernando de La Hoz,**  
PhD Epidemiología.  
Profesor titular de Medicina de la Universidad  
Nacional de Colombia.

**Ángela María Segura,**  
Doctora en Epidemiología,  
Directora del doctorado en Epidemiología y Bioestadística de la  
Universidad CES de Medellín

**Luis Fernando Vélez,**  
Médico, PhD en Comunicación.  
Profesor Asociado Facultad de Medicina  
Universidad de Texas, Houston, EU.

**Elizabeth Trejos Castillo,**  
Psicóloga, PhD Desarrollo Humano y Estudios  
de Familia.  
Profesora Texas Tech University, EU.

**Irene Tami,**  
PhD en Epidemiología, Investigadora.  
Profesora del MD Anderson en Houston Texas.  
Profesora Universidad de Texas, EU.

**Hugo Grisales,**  
Estadístico y Doctor en Epidemiología.  
Profesor del doctorado de Epidemiología  
de la Universidad de Antioquia

**Shrinkant Bandiwala,**  
PhD en Bioestadística.  
Profesor titular de la Universidad de Carolina  
del Norte, EU.

**Doris Cardona,**  
PhD en Demografía y Salud,  
directora de la maestría de Salud Pública de la Universidad CES.

**Leandro González,**  
PhD en Demografía y Salud,  
Docente del doctorado en demografía y Salud de la Universidad  
de Córdoba en Córdoba Argentina.

**Victoria Eugenia Espitia,**  
Magister en Epidemiología, Centro de Control  
de Enfermedades, Atlanta Georgia, EU.

**Andrés Villaveces,**  
PhD en Epidemiología, Profesor Universidad de  
Carolina del Norte y Epidemiología del BID, EU.

**José Rafael Tovar Cuevas,**  
PhD en Estadística.  
Profesor Universidad del Valle.

**Guadalupe Aguilar Madrid,**  
PhD en Epidemiología, Instituto Mexicano  
del Seguro Social, México.

**Ángel M Carracedo,**  
PhD en Medicina, Instituto de Medicina Legal,  
Facultad de Medicina e Odontología,  
Universidad de Santiago de Compostela,  
Santiago de Compostela, España.

**Lisette Blanco Lezcano,**  
PhD en Neurociencias, Centro Internacional  
de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba.

**Luis Carvajal Carmona,**  
PhD en Bioquímica y Medicina Molecular.  
Profesor Facultad de Medicina, Universidad  
de California, Davis, California, EU.

**Francisco Wandosell Jurado,**  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa,  
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

**Dennis J Pillion,**  
PhD en Biología Molecular y celular,  
Departamento de Farmacología y Toxicología,  
Escuela de Medicina, University of Alabama  
en Birmingham, Alabama, EU.

## COMITÉ TÉCNICO

**Santiago Arias Moreno,**  
EMT, Asistente editorial  
Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

**Maria Alicia Serna Pinto,**  
Lic., MSc, PhD(c)  
Corrección de texto y estilo / español / inglés,  
Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

**Centro de Recursos Informáticos y Educativos - CRIE**  
Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

**Víctor Hugo Valencia Giraldo,**  
Coordinador Área Diseño - CRIE  
Recursos Informáticos y Educativos - CRIE

**JM Calle,**  
Diseño y diagramación

**Carlos Fernando Gómez Marín,**  
Ingeniero de Sistemas  
Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

La REVISTA MÉDICA DE RISARALDA es una publicación de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

<http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica>, Correo electrónico: [revistamedica@utp.edu.co](mailto:revistamedica@utp.edu.co)

La revista se encuentra indizada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) de BIREME/OPS/OMS; Latindex directorio y catálogo, Imbiomed, Index Copernicus, EBSCO - MedicLatina, DOAJ (Directory Open Access Journals), New Jour (NewJour Electronic Journals & Newsletters), Dialnet, Academic Journals Database, Ulrich's Global Serials Directory, WorldCat, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), EBSCO - Fuente Académica Premier y SciELO Colombia. La revista además es signataria de la iniciativa de Acceso Libre Budapest Open Access Initiative y de la semana por el Acceso Libre Open Access Week.

© 2016 Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. Derechos Reservados.  
Edición 700 ejemplares.

# Contenido

---

## Artículos de Reflexión

Bioestadística y epidemiología: una mirada a los roles en la investigación.....	6
---	---

## Artículos Originales

<b>Prevalencia de sobrepeso en los pacientes pediátricos con coleditiasis atendidos en el Hospital San Rafael de Tunja durante los años 2010 - 2019</b> Ledmar Vargas Rodríguez, Lady Carreño Saltaren, Camila Acosta Pérez, Laura Hoyos Gómez, Lina García Estepa, Tania Chaparro Rojas .....	8
--	---

<b>Behaviours related to chronic non transmissible diseases in university students</b> Piedad Rocío Lerma-Castaño, Martha Florelia Antolínez Álvares, Gladys Tamayo Perdomo, Dolly Castro Betncourt, Omar Alberto Alvarado Rozo, Sonia Carolina Mantilla Toloza y Carlos Alberto Jaimes Guerrero .....	23
--	----

<b>Años potenciales de vida perdidos y análisis espacial de incidentes viales en peatones de Medellín 2015-2020</b> Edwin Alberto Salazar Henao .....	34
--	----

<b><i>Dirofilaria immitis</i> en caninos del medio Sinú: un posible riesgo para la salud pública</b> Cesar Betancur-Hurtado, Alfonso Calderón-Rangel, Patricia Jaramillo Mejía .....	54
---	----

<b>Caracterización clínico-epidemiológica del tromboembolismo pulmonar en autopsias del instituto de medicina legal de Medellín 2010 - 2020</b> Jorge Iván Pareja-Pineda, Sara Londoño-Betancur, Jaiberth Antonio Cardona-Arias .....	65
--	----

<b>Uso de ácido tranexámico para reducir el sangrado perioperatorio en liposucción y abdominoplastia</b> Juan José Fuentes Alzate, Edgard Augusto Fuentes Torrado, Juan Pablo Álzate Granados .....	78
--	----

## Revisiones Sistemáticas de literatura

<b>Patrones de Administración de Vancomicina en Pacientes Críticamente Enfermos</b> Ana María Orjuela Camargo, Giovanni Caviedes Pérez .....	89
---	----

## Artículos de revision

<b>Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal</b> Juan Pablo García-Henao, Juan Manuel García-Ríos, Yonatan Andrés Naranjo-Arango, Julián Grajales-Rojas, Luis Gabriel Vinasco-Sánchez .....	102
---	-----

<b>Toxicological diagnosis in the critical patient: The challenge</b> Diana Ávila Reyes, Bayron David García Pasichana, Juan Camilo Galvis Mejía, José Fernando Gómez González, Marisol Villadiego, Mateo Aguirre Flórez, Jessica Alejandra González Cuellar .....	126
--	-----

<b>Use of the cardiac ultrasound at emergency room for general physicians</b> Hiromitsu Kataokaa, Luis F. Mendoza Ortizb, Daniela Salazar Restrepo .....	145
---	-----

## Reporte de Caso

<b>Fiebre de malta: Reporte de caso</b> Edward Jassir Rozo Ortiz, Javier Orlando Barón Barón, Daniela Rocío Castillo López, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez .....	153
---	-----

<b>Fístula colovesical secundaria a diverticulitis complicada, tratamiento laparoscópico</b> Alfonso León Gómez Pineda, Gonzalo Domínguez Alvarado, Paula Andrea Peña, María Fernanda Orozco, Luis Ernesto López Gómez .....	161
--	-----

<b>Las Metástasis pulmonar y pleural en cáncer de pene, una patología infrecuente</b> Edward Rozo Ortiz, Miguel Leonardo Arias Duarte, Sonia Elizabeth Reyes Peña, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez .....	170
--	-----

# Contents

---

## Letter to the editor

<b>Biostatistics and epidemiology: a look at roles in research</b> .....	6
--	---

## Original Articles

<b>Prevalence of overweight in pediatric patients with cholelithiasis treated at the San Rafael hospital of Tunja during the years 2010-2019</b> Ledmar Vargas Rodríguez, Lady Carreño Saltaren, Camila Acosta Pérez, Laura Hoyos Gómez, Lina García Estepa, Tania Chaparro Rojas .....	8
<b>Behaviors related to chronic non-communicable diseases development in university students.</b> Piedad Rocío Lerma-Castaño, Martha Florelia Antolínez Álvares, Gladys Tamayo Perdomo, Dolly Castro Betncourt, Omar Alberto Alvarado Rozo, Sonia Carolina Mantilla Toloza y Carlos Alberto Jaimes Guerrero .....	23
<b>Potential years of life lost and spatial analysis of pedestrian road incidents in Medellín from 2015-2020</b> Edwin Alberto Salazar Henao .....	34
<b><i>Dirofilaria immitis</i> in canines of Medio Sinu: a potential risk to public health</b> Cesar Betancur-Hurtado, Alfonso Calderón-Rangel, Patricia Jaramillo Mejía .....	54
<b>Clinical-epidemiological characterization of Pulmonary Thromboembolism in autopsies of the Legal Medicine Institute of Medellín 2010-2020</b> Jorge Iván Pareja-Pineda, Sara Londoño-Betancur, Jaiberth Antonio Cardona-Arias .....	65
<b>Use of tranexamic acid to reduce perioperative bleeding in liposuction and abdominoplasty procedures</b> Juan José Fuentes Alzate, Edgard Augusto Fuentes Torrado, Juan Pablo Álzate Granados .....	78
<b>Systematic literature review articles</b>	
<b>Vancomycin administration patterns in critically ill patients</b> Ana María Orjuela Camargo, Giovanni Caviedes Pérez .....	89
<b>Review articles</b>	
<b>Use of antibiotics and antimicrobial resistance in the Neonatal Intensive Care Unit</b> Juan Pablo García-Henao, Juan Manuel García-Ríos, Yonatan Andrés Naranjo-Arango, Julián Grajales-Rojas, Luis Gabriel Vinasco-Sánchez .....	102
<b>Toxicological diagnosis in the critical patient: The challenge</b> Diana Ávila Reyes, Bayron David García Pasichana, Juan Camilo Galvis Mejía, José Fernando Gómez González, Marisol Villadiego, Mateo Aguirre Flórez, Jessica Alejandra González Cuellar .....	126
<b>Use of the cardiac ultrasound at emergency room for general physicians</b> Hiromitsu Kataokaa, Luis F. Mendoza Ortíz, Daniela Salazar Restrepo.....	145
<b>Case report articles</b>	
<b>Malta fever: Clinical case</b> Edward Jassir Rozo Ortiz, Javier Orlando Barón Barón, Daniela Rocío Castillo López, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez .....	153
<b>Colovesical fistula secondary to complicated diverticulitis: laparoscopic treatment. Case report</b> Alfonso León Gómez Pineda, Gonzalo Domínguez Alvarado, Paula Andrea Peña, María Fernanda Orozco, Luis Ernesto López Gómez .....	161
<b>Pulmonary and pleural metastasis in penile cancer, an uncommon pathology</b> Edward Rozo Ortiz, Miguel Leonardo Arias Duarte, Sonia Elizabeth Reyes Peña, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez .....	170

## Bioestadística y epidemiología: una mirada a los roles en la investigación

### *Biostatistics and epidemiology: a look at roles in research*

---

#### **Sr. Editor:**

La ciencia actual, en su vertiginoso avance, exige cada vez más a los individuos formarse y especializarse en temas que les permitan hacer propuestas robustas de solución a los problemas de salud. En mi experiencia, como estadístico analista de datos en trabajo conjunto con grupos de profesionales de la salud, observo que para la mayoría de los investigadores es muy difícil reconocer la diferencia entre un estadístico dedicado al trabajo con problemas que incluyen mediciones en seres vivos (en este caso individuos humanos), cuyo estudio corresponde al campo de la bioestadística (1) y un profesional que se preocupa por el estudio de las causas, los riesgos, la dispersión de las enfermedades y los problemas de salud, campo propio de la epidemiología (1,2).

En un mundo donde la interdisciplinariedad y el trabajo en equipo es cada vez más necesario, especialmente en la investigación médica, considero importante identificar el rol de cada miembro del equipo de trabajo, pues esto permite dar el valor que se merecen las actividades realizadas. Desde mi percepción, el epidemiólogo hace un aporte muy importante en la identificación del problema de salud que requiere ser estudiado y cuyas dinámicas necesitan ser entendidas. En manos de estos profesionales, está establecer la mejor estrategia de aproximación (diseño del estudio) para abordar el tema, identificar los factores que deben ser controlados y la forma como se deben controlar; participar en la construcción de los protocolos de medición y la definición de eventos de interés (desenlaces), entre otros aspectos metodológicos importantes. Por su parte, el bioestadístico, debe entender el problema desde una visión holística y sistémica del mismo: participa en la construcción del sistema de información y quizá su tarea más importante es la de obtener los resultados cuantitativos del proyecto a partir de procedimientos matemáticos aplicados a los datos recolectados en campo por los otros profesionales del grupo (incluido el epidemiólogo). Entonces, es fácil ver que los dos profesionales a pesar de guardar similitudes en algunas de sus tareas, tienen roles bien definidos dentro del proyecto.

Generalmente, las escuelas de salud pública y facultades de salud que ofrecen títulos de posgrado en epidemiología, consideran dos, tres y hasta cuatro cursos de estadística en sus currículos, en los que los estudiantes aprenden algunos conceptos básicos de probabilidad y estadística y se enfatiza en el uso de métodos estadísticos ya establecidos que deben ser utilizados, asumiendo que el diseño del estudio cumple con cierta cantidad de supuestos teóricos. Sin embargo, para el bioestadístico, es claro que aunque las estrategias desarrolladas para obtener los datos en campo sean lo más rigurosas posible, siempre habrá aspectos que no podrán ser controlados o que no son fácilmente manipulables (como la voluntad de participar de los sujetos, por citar un aspecto sencillo), lo que implica que los datos recolectados en campo, no necesariamente cumplen con todos los requisitos impuestos por los supuestos teóricos, aspecto que fue reportado desde la tercera década del siglo pasado (1,3,4). Estas situaciones, que pueden ser comunes en la práctica de la investigación en salud, inducen a repensar y evaluar a la luz de la realidad y el contexto, cómo desarrollar metodologías estadísticas haciendo modificaciones a los métodos existentes o creando métodos nuevos que permitan hacer una aproximación más robusta o realista al problema en estudio, trabajo que puede ser realizado por el bioestadístico con el apoyo no solo del epidemiólogo sino de todos los profesionales del equipo de investigación (4).

### **José Rafael Tovar Cuevas**

Estadístico, MSc, PhD en Estadística.  
Profesor Asociado Escuela de Estadística.  
Universidad del Valle, Cali, Colombia  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0432-4144>  
DOI: 10.22517/25395203.24711

### **Referencias**

1. Zapf, A., Rauch, G. Kieser, M. Why do you need a biostatistician?. BMC Med Res Methodol 2020, 20(23). <https://doi.org/10.1186/s12874-020-0916-4>
2. C.D.C. 24/7. Who are epidemiologists?, 2016 [Internet]. Estados Unidos: C.D.C; 2016 [citado el 10 de agosto de 2021] Disponible en. <https://www.cdc.gov/careerpaths/k12teacherroadmap/epidemiologists.html> Acceso em abril 16 de 2021
3. A.Bradford Hill. The Aim of the Statistical Method. The Lancet. 1937; 229 (5914): 41-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)86589-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)86589-7).
4. Silva Ayçaguer L.A. Cultura Estadística e Investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica. Madrid: Ediciones Diaz de Santos S.A. 1997

# Prevalencia de sobrepeso en los pacientes pediátricos con colelitiasis, atendidos en el Hospital San Rafael de Tunja durante los años 2010-2019

## *Prevalence of obesity and cholelithiasis in pediatric patients of San Rafael hospital de Tunja during the years 2010-2019*

---

Ledmar Vargas Rodríguez <sup>a</sup>, Lady Carreño Saltaren <sup>b</sup>, Camila Acosta Pérez <sup>c</sup>,  
Laura Hoyos Gómez <sup>d</sup>, Lina García Estepa <sup>e</sup>, Tania Chaparro Rojas <sup>f</sup>.

---

- a. MD. Specialist in Epidemiology, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-5720>
  - b. M.D. Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Faculty of Health Sciences, Medicine program, Universidad de la Sabana, Chía. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0536-2153>
  - c. M.D. Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Faculty of Health Sciences, Medicine program, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9213-4433>
  - d. M.D. Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Faculty of Health Sciences, Medicine program, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4481-938X>
  - e. M.D. Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Faculty of Health Sciences, Medicine program, Universidad de Boyacá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2621-7075>
  - f. M.D. Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Faculty of Health Sciences, Medicine program, Universidad de Boyacá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8534-3915>
- DOI: 10.22517/25395203.24921

### Resumen

**Objetivo:** Determinar prevalencia de sobrepeso en los pacientes pediátricos con colelitiasis atendidos en el hospital San Rafael de Tunja durante los años 2010 - 2019.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, donde se evaluó las características de colelitiasis en los pacientes menores de 18 años de edad. Se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas, imagenológicas y terapéuticas.

**Resultados:** Se revisaron 84 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colelitiasis en un periodo comprendido entre el año 2010 al 2019. El 69,1% de la población de género femenino y el 30,9% al género masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 15.07 años, la prevalencia de sobrepeso fue 35,7% y de obesidad 21,4%. Las manifestaciones

más frecuentes fueron náuseas 85,71%, vómito 84,52% y signo de Murphy positivo en un 83,33%. en el 76% de los pacientes los cálculos fueron únicos, con un tamaño promedio de 7,45 mm (con un mínimo de 1 mm y máximo 25 mm). El 26,1% recibió tratamiento conservador, mientras que el 73,8% fue tratado mediante cirugía, de estos, en el 50% de los casos la intervención fue abierta y en el restante por vía laparoscópica de los cuales el 2,43% requirió conversión intraoperatoria. Respecto a las complicaciones las más presentadas fueron, el absceso hepático 2,38% y pancreatitis en un 4,76%.

**Conclusiones:** Más de la mitad de los niños con colelitiasis tenían obesidad (21,4%) y sobrepeso (35,7%), lo cual indica un problema de salud pública ya que puede incidir en otras patologías a futuro, además de ser fuerte predictor de la patología a estudio en este artículo.

**Palabras clave:** Obesidad, colelitiasis, factores de riesgo.

#### **Abstract**

**Objective:** To determine the prevalence of overweight in pediatric patients with cholelithiasis treated at the San Rafael de Tunja hospital during the years 2010 - 2019.

**Materials and methods:** This is an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study, in which the characteristics of cholelithiasis were evaluated in patients under 18 years of age. Sociodemographic, clinical, imaging, and therapeutic variables were evaluated.

**Results:** 84 clinical records of patients diagnosed with cholelithiasis were reviewed in a period between 2010 to 2019. A percentage of 69.1% were female and 30.9% were male. The average age of the patients was 15.07 years, the prevalence of overweight was 35.7%, and 21.4% was obesity. The most frequent manifestations were nausea (85.71%), vomiting (84.52%), and Murphy's sign positive (83.33%). In 76% of the patients, the gallstones were unique since these had an average size of 7.45 mm (with a minimum of 1 mm and a maximum of 25 mm). 26.1% of the patients received conservative treatment while 73.8% of them were treated by surgery. From these, 50%

*«84 clinical records of patients diagnosed with cholelithiasis were reviewed in a period between 2010 to 2019. A percentage of 69.1% were female and 30.9% were male.»*



of the cases were treated by open surgery and the rest by laparoscopic procedure, of which 2.43% required intraoperative conversion. Finally, the most common complications presented were liver abscess in 2.38% and pancreatitis in 4.76% of the patients.

**Conclusions:** More than the half of children with cholelithiasis were obese (21.4%) and overweight (35.7%), which indicates a public health problem that leads to an increased health risk in this population since they are susceptible to a large set of pathologies associated with this comorbidity.

**Keywords:** Obesity, cholelithiasis, risk factors.

### Introducción

Hace 20 años, en la población pediátrica, se consideraba la colelitiasis como un diagnóstico infrecuente, generalmente asociado a enfermedades hematológicas como la enfermedad de células falciformes, esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica y talasemia mayor (1,2).

La prevalencia exacta de cálculos biliares a nivel mundial en los pacientes pediátricos es variable, en Europa se estimó que la prevalencia general de colelitiasis en pacientes pediátricos era de 0,13-2%, mientras que en Japón la prevalencia aproximada es inferior al 0,13% (3). Actualmente, el número de casos reportados ha aumentado, asociado al incremento del uso de la ecografía en los cuadros de dolor abdominal inexplicable y con el aumento exponencial de la obesidad infantil (4).

En Latinoamérica, el índice de obesidad está entre los más altos del mundo, uno de cada 5 niños menores de 20 años padece de sobrepeso u obesidad, a su vez, ha incrementado la incidencia de comorbilidades asociadas a la obesidad en esta población (5). Latinoamérica muestra un patrón ascendente en cuanto a las cifras de sobrepeso según las encuestas en 2015 con respecto a las de 2010. La prevalencia en Colombia aunque es una de las más bajas en Latinoamérica, mostró un incremento de 1,4% , pasando del 4,9% al 6,3% de la población con esta condición (6) .

Según un estudio publicado en 2014, se estima que el 21,8% de la población residente en Tunja padece de algún tipo de sobrepeso, asociado principalmente con la ingesta de alimentos hipercalóricos y el bajo consumo de alimentos saludables (7). En la Encuesta Nacional de situación Nutricional (ENSIN) realizada en el año 2015, para la población pediátrica se evidenciaron cifras de sobrepeso en hasta el 6,3% en niños entre 0 y 4 años, 24,4% en niños de 5-12 años y del 17,9% de los 13 y 17 años (5).

En Colombia y en el departamento de Boyacá la búsqueda de estudios

de colelitiasis en pacientes pediátricos fue infructuosa, actualmente no se cuentan con estudios poblacionales de esta patología. Por lo tanto, el objetivo de la investigación es determinar la prevalencia de sobrepeso en los pacientes pediátricos con colelitiasis atendidos en el hospital San Rafael de Tunja durante los años 2010-2019.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. La investigación se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Rafael de Tunja, ubicado en el departamento de Boyacá, donde se realizó la revisión de historias clínicas de los pacientes pediátricos menores de 18 años atendidos entre los años 2010 - 2019.

No se realizó cálculo del tamaño de muestra, puesto que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran los criterios de selección. Dentro de los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes menores de 18 años con el diagnóstico de colelitiasis, identificado con los códigos CIE 10 (K800 al K808), atendidos entre el período 2010 - 2019 cuya historia médica tuviera información completa sobre las variables escogidas, se excluyeron aquellos con información incompleta (por remisión a otra institución o por ingresar con cirugía extra-institucional).

Las variables que se incluyeron fueron: edad, procedencia, género, antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal, consumo de sustancias psicoactivas (SPA), litiasis biliar familiar, alimentación parenteral, hospitalizaciones en UCI, uso de anticonceptivos orales, embarazos, anemia hemolítica, índice de masa corporal (evaluando la presencia de obesidad basados en las curvas de crecimiento y desarrollo), síntomas predominantes, hallazgos histopatológicos, paraclínicos, imagenología, tratamiento, tiempo de estancia hospitalaria y complicaciones.

Los datos fueron recolectados por dos investigadores entre el 04 y el 18 de noviembre del año 2019, mediante el uso de una ficha de recolección. La base de datos fue registrada en Excel versión 2013 y se analizó en el paquete estadístico SPSS versión 21. El análisis univariado se realizó por medio de

*«Las variables que se incluyeron fueron: edad, procedencia, género, antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal, consumo de sustancias psicoactivas (SPA) ...»*



un estadístico descriptivo de la población seleccionada, determinando frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas, en el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil) según la distribución de la variable.

Consideraciones éticas: Basados en la resolución 8430 de 1993, donde “se establecen las normas para la investigación en salud” el estudio planteado se clasifica en una investigación sin riesgo.

## **Resultados**

### **1. Características sociodemográficas**

Se incluyeron 84 pacientes, el 69,1% corresponde al género femenino y el 30,9% al género masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 15.07 años (DE  $\pm$  2.03) años, con un índice de masa corporal promedio de 24.6 cms/kg<sup>2</sup> con (DE  $\pm$  4.13) cms/kg<sup>2</sup> y el tiempo de evolución entre el comienzo de los síntomas tuvo un promedio de 95.3 horas (mínimo de 2 horas y máximo de 360 h).

En la población estudiada, el 42,8% tenían IMC normal, el 35,7% estaban en sobrepeso y el 21,4% con obesidad. En cuanto al lugar de residencia, la zona urbana tuvo una prevalencia de 61,9% mientras que la zona rural tuvo un índice del 38,09%. Las comorbilidades que presentaron los pacientes, en orden de frecuencia, fueron: antecedentes familiares 34,52%, uso de anticonceptivo hormonal 7,14% (Mensual 5,95%, trimestral 1,19%), embarazo reciente 5,95%, hipertensión arterial 2,38%, enfermedad renal crónica 2,38%, anemia hemolítica 2,38% y diabetes 1,19% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas

Características sociodemográficas	Normopeso (n:36)	Sobrepeso (n: 30)	Obesidad (n: 18)	Total (n:84)	IC 95%
Sexo					
Femenino	22	20	16	58 (%)	59.16 - 78.93
Masculino	14	10	2	26	21.07 - 40.84
Grupos de edad					
7 a 9 años	1	1	0	2	0.0 - 5.64
10 a 12 años	6	2	0	8	3.24 - 15.8
13 a 15 años	11	11	9	31	26.59 - 47.22
16 a 17 años	18	16	9	43	40.5 - 61.88
Residencia					
Rural	18	10	4	32	27.71- 48.48
Urbana	18	20	14	52	51.52 - 72.29
Comorbilidades					
Diabetes	0	1	0	1	0.0 - 3.51
Hipertensión arterial	1	1	0	2	0.0 - 5.64
Enfermedad renal crónica	1	1	0	2	0.0 - 5.64
Antecedente familiar	13	12	4	29	24.36 - 44.69
Uso de anticoncepción hormonal	2	4	0	6	1.63 - 12.65
Mensual	2	3	0	5	0.89 - 11.01
Trimestral	0	1	0	1	0.0 - 3.51
Embarazo reciente	1	2	2	5	0.89 - 11.01
Anemia hemolítica	0	2	0	2	0.0 - 5.64

## 2. Características clínicas y paraclínicas

El tiempo de evolución presentado por los pacientes tuvo un promedio de 95.3 horas (mínimo de 2 horas y máximo de 360 horas). Las manifestaciones clínicas que más se presentaron fueron: náuseas 85.71%, vómito 84,52%, signo de Murphy positivo 83.33%, dolor abdominal en hipocondrio derecho 73,80% y en menor medida dispepsia 25%, dolor abdominal generalizado 25%, ictericia 20,23%, fiebre 8,33% y deshidratación 8,33%.

El valor promedio de los paraclínicos fueron: Leucocitos 12791.6/mm<sup>3</sup> (DE ± 17732,1/mm<sup>3</sup>), Neutrófilos 69,7% (DE ± 13.8%), linfocitos 19.0% (DE ± 12.3%), plaquetas 310707,4/μL (DE ± 103381.9 /mCL), hemoglobina

14,3 g/dL (DE  $\pm$  1,67 g/dL), bilirrubina directa 4,44 mg/dL (DE  $\pm$  25,95 mg/dL), bilirrubina indirecta 0,87 mg/dL (DE  $\pm$  1,35 mg/dL), aspartato aminotransferasa (AST/GOT): 86,01 U/L (DE  $\pm$  110,12 U/L), alanino aminotransferasa (ALT/GTP): 146,4 U/L (DE  $\pm$  215,09 U/L), creatinina 1,04 mg/dL (DE  $\pm$  2,87 mg/Dl), amilasa 294,3 U/L (DE  $\pm$ 769,2 U/L), fosfatasa alcalina (FA) 331,6 UIL (DE  $\pm$  618,5 UIL).

Con respecto a los hallazgos ecográficos se encontró: el tamaño de los cálculos tuvo un diámetro promedio de 7,45 mm (mínimo de 1,0 mm y máximo de 25,0 mm), fueron únicos 19,04% y múltiples 60,71%; la localización de estos fue en vesícula 96,42% y colédoco 2,38%; la pared de la vesícula estaba delgada 53,57%, engrosada 11,90%, escleroatrófica 1,19% y normal 33,33%; el hígado estaba normal 89,28% presentaban esteatosis hepática 8,33% y hepatomegalia 3,57%; colédoco normal 2,38% y dilatado 19,04%; vía biliar intrahepática normal 21,42% y dilatada 3,57% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas.

Características clínicas	Normopeso (n:36)	Sobrepeso (n: 30)	Obesidad (n: 18)	Total (n:84)	IC 95%
Cuadro clínico					
Dolor abdominal generalizado	10	6	5	21	15.74 - 34.26
Dolor abdominal hipocondrio derecho	26	23	13	62	64.41 - 83.21
Náuseas	35	24	13	72	78.23 - 93.2
Vómito	29	27	15	71	76.79 - 92.26
Fiebre	3	3	1	7	2.42 - 14.24
Signo de Murphy	28	28	14	70	75.36 - 91.3
Ictericia	4	10	3	17	11.65 - 28.83
Dispepsia	11	7	3	21	15.74 - 34.26
Deshidratación	5	2	0	7	2.42 - 14.24
Cálculos					
Múltiple	27	26	14	51	50.27 - 71.16
Único	8	4	4	16	10.65 - 27.44
Ubicación					
Vesícula	36	29	16	81	92.46 - 100
Colédoco y vesícula	0	1	2	2	0.0 - 5.64
Grosor de la pared vesicular					
Delgada	21	17	7	45	42.91 - 64.24
Engrosada	2	6	2	10	4.98 - 18.83
Escleroatrófica	0	1	0	1	0.0 - 3.51
Normal	13	6	9	28	23.25 - 43.41
Hígado					
Normal	34	27	14	75	82.67 - 95.9
Esteatosis hepática	1	3	3	7	2.42 - 14.24
Hepatomegalia	1	1	1	3	0.0 - 7.54
Colédoco					
Normal	30	25	13	2	0.0 - 5.64
Dilatado	6	5	5	16	10.65 - 27.44
Vía biliar intrahepática					
Normal	33	30	18	18	12.65 - 30.2
Dilatada	3	0	0	3	0.0 - 7.54

### 3. Características terapéuticas

Del total de los pacientes, el 26,1% recibió tratamiento conservador, mientras que el 73,8% fue tratado mediante cirugía, de estos, en el 50%

de los casos la intervención fue abierta y en el otro 50% la intervención fue por vía laparoscópica, en estos pacientes el 2,43% requirió conversión intraoperatoria. Respecto a las complicaciones, el 2,38% de los pacientes desarrollaron absceso hepático, 4,76 desarrollaron pancreatitis, el 1,19% de los pacientes desarrolló fístula o lesión biliar y el 2,38% de los pacientes tuvo colangitis (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características terapéuticas.

Características terapéuticas y pronósticas.	Normopeso (n:36)	Sobrepeso (n: 30)	Obesidad (n: 18)	Total (n:84)	IC 95%
Conservador	12	5	5	22	16.79 - 35.59
Cirugía	24	25	13	62	64.41 - 83.21
Abierta	8	16	7	31	26.59 - 47.22
Laparoscópica	16	9	6	31	26.59 - 47.22
<b>Histopatología</b>					
Colecistitis crónica litiásica	21	14	8	43	40.5 - 61.88
Colecistitis aguda litiásica	1	5	4	10	4.98 - 18.83
Vesícula escleroatrófica	2	6	1	9	4.1 - 17.33
<b>Complicaciones</b>					
Absceso hepático	0	1	1	2	0.0 - 5.64
Pancreatitis	1	1	2	4	0.20 - 9.31
Fístula o lesión biliar	0	1	0	1	0.0 - 3.51
Colangitis	2	0	0	2	0.0 - 5.64

## Discusión

Los aspectos sociodemográficos de la muestra son semejantes a los de la mayoría de las series presentadas en la literatura que indican que en el género femenino hay mayor incidencia de la patología con un 69,1%, lo cual indica que este resultado concuerda con estudios a nivel mundial, que indican la litiasis biliar con mayor frecuencia en este género 73% según el estudio de Matuszczak et al. (8,9).

La edad promedio de los pacientes fue de 15.07 años, al igual que un estudio Latinoamericano, donde registran que la litiasis biliar es más frecuente en el grupo de edad entre 11 y 15 años (10), a diferencia de estudios asiáticos y Europeos donde se menciona una mayor prevalencia en el grupo etario de 5-14 años, con predominio a los 10,5 años (11,12).

En cuanto al lugar de residencia, la zona urbana tuvo una prevalencia de colelitiasis del 61,9%, siendo mayor con respecto a la zona rural, según el estudio de Briceño y cols, en un reporte de factores de riesgo de la población infantil, se evidencia una prevalencia de sobrepeso, obesidad y sedentarismo mayores en la población urbana secundario a factores como como la dieta y hábitos de vida no saludable (13,14) a diferencia de estudios realizados en Asia en donde se habla de una prevalencia de casi el 75% en la población rural (11).

El sobrepeso (35,7%) y la obesidad (21,4%) junto con los antecedentes familiares (34,52%) se identificaron como los principales factor de riesgo para desarrollar colelitiasis en la población infantil, datos que concuerdan con estudios realizados en Europa y América en donde se identificó la obesidad como principal factor de riesgo en más del 50%, los antecedentes de familiares también tienen una alta proporción, sobre todo los de primer grado y los trastornos hemolíticos (14,15).

Otra variable estudiada fueron los AO (7,14%) y el embarazo (5,95%), los cuales generan altas cargas estrogénicas y facilitan el aumento de los niveles de colesterol y la disminución en la producción de sales biliares (16).

Respecto a las características clínicas, se encontró una alta prevalencia de los síntomas gastrointestinales como náuseas (85,71%) y vómito

*«La edad promedio de los pacientes fue de 15.07 años, al igual que un estudio Latinoamericano, donde registran que la litiasis biliar es más frecuente en el grupo de edad entre 11 y 15 años ...*



(84,52%) y signos de defensa abdominal como signo de Murphy (83,3%) y dolor abdominal en hipocondrio derecho (73,8%), hallazgos que difieren significativamente con respecto a la literatura iraní donde se reporta una mayor prevalencia de dolor abdominal (67%) y en menor proporción vómito (35%) (17,18). No obstante, el estudio concuerda con la India donde se reporta que 61,1% de los pacientes presentaron síntomas entre los que resaltan dolor en cuadrante superior derecho (51,4%) como principal síntoma, epigastralgia, náuseas (33,8%) y vómito (28,4%) (19,20). Por su parte, un estudio italiano reporta sintomatología únicamente en el 42,7% de los pacientes (21). En Turquía, se reporta sintomatología en el 80,4% de los pacientes, dolor abdominal como síntoma predominante en el 60% de los pacientes y vómito únicamente en el 9,8% de los pacientes (22).

En diferentes estudios publicados, se describen que las principales alteraciones de los laboratorios se observan en el cuadro hemático con leucocitosis, elevación de las aminotransferasas y de la bilirrubina total a expensas de la directa (22,23), resultados que se correlacionan con los hallazgos obtenidos en este estudio en donde las principales alteraciones se observaron en el cuadro hemático con leucocitosis (12,791), elevación de AST (86,0119), ALT (146,4) y bilirrubinemia a expensas de la directa (4,4), siendo estos marcadores indicadores de empeoramiento del cuadro clínico (colecistitis, migración del cálculo al colédoco, sepsis, pancreatitis) pero no diagnósticos definitivos de la enfermedad (24).

En este estudio, se encontró que de las 84 historias clínicas revisadas, el 19,04% presentaron cálculos únicos, a diferencia de Soto et al. que reporta que de los 181 pacientes analizados, el 54,9% de estos presentaban cálculos únicos (13). También se encontró que 60,71% de los cálculos encontrados por ecografía eran múltiples, a diferencia de Espigares et al. que en su estudio encontró que tan solamente el 26% de los 50 pacientes revisados presentaban cálculos múltiples, así mismo se presentaron 4,38% de cálculos en el colédoco y Espigares reportó un total de 7,8% (25).

Del total de los pacientes, el 26,1% recibió tratamiento conservador mediante observación e intervención en estilos de vida poco saludables, mientras que el 73,8% fue tratado mediante cirugía (50% por vía laparoscópica y 50% intervención abierta), resultado que contrasta con un estudio publicado por una revista iraní donde se empleó tratamiento conservador con ácido ursodesoxicólico en los pacientes asintomáticos (18); según la investigación de Rossi et al. se establece el manejo quirúrgico en casos de

síntomas bilaterales típicos y evidencia de cálculos de pigmento negro, el manejo conservador se usa en casos de síntomas inespecíficos (26).

En un informe de Walker et al. El número de colecistectomías realizadas en niños aumentó en un 213% durante un periodo de nueve años, hasta el año 2012. Además, la incidencia de colecistectomía en Inglaterra se ha triplicado desde 1997 en la población pediátrica. La obesidad es un factor de riesgo frecuente asociado con la formación de cálculos biliares de colesterol en la población pediátrica, aumenta casi 3 veces la probabilidad de desarrollar los cálculos biliares en comparación con una persona con un peso normal (1).

La principal complicación encontrada fue la pancreatitis en un 4,76%, seguida de la colangitis y absceso hepático 2%, estos resultados se correlacionan con un estudio realizado en Latinoamérica y Europa que indican como la principal complicación a la pancreatitis, seguida en menor proporción de colelitiasis y colecistitis calculosa.

El presente estudio muestra un problema de salud pública puesto que en tiempos pasados la obesidad y el sobrepeso tenían una frecuencia baja, afectando en su mayoría a la población adulta, sin embargo, hoy en día y conociendo todos los riesgos que puede generar a largo plazo, se ha aumentado su prevalencia afectando a todos los grupos de edad, motivo por el cual se ha conocido como la epidemia del siglo XXI (27). Se ha encontrado que la obesidad no solo se asocia con patologías como la analizada en la presente investigación (colelitiasis), también se ha encontrado que los niños y adolescentes obesos a largo plazo tienen mayor riesgo de presentar síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer, asma y muertes antes de los 50 años de edad (28, 29), por lo tanto, se hace importante este tema y las comorbilidades con las que se asocia. La principal limitación que tuvimos en el estudio fue la muestra poblacional pequeña, la cual se podría reproducir ampliando el tamaño de muestra

**Conclusiones:** Los pacientes pediátricos con diagnóstico de colelitiasis atendidos en el hospital San Rafael de Tunja entre los años 2010 - 2019, presentaron una prevalencia de sobrepeso del 35,7% y obesidad de 21,4%,

*«El presente estudio muestra un problema de salud pública puesto que en tiempos pasados la obesidad y el sobrepeso tenían una frecuencia baja, afectando en su mayoría a la población adulta ...*





*Los pacientes pediátricos con diagnóstico de colelitiasis atendidos en el hospital San Rafael de Tunja entre los años 2010 - 2019, presentaron una prevalencia de sobrepeso ...»*

la mayoría de pacientes fueron de género femenino, con una edad promedio de 15 años y pertenecientes al área urbana. Cabe señalar que dentro de la población estudio, se identificó el caso de un paciente con síndrome de Mirizzi, el cual es considerado una complicación que aparece en aproximadamente el 1% de los pacientes con colelitiasis y es más común en adultos, lo cual indica una alerta ante un problema de salud pública que exige un conjunto de intervenciones enfocadas en el manejo de los factores de riesgo de la población pediátrica para disminuir la probabilidad de nuevos casos.

**Agradecimientos:**

Al doctor Pedro Enrique Jiménez, por su colaboración y guía en la realización de la investigación y al hospital San Rafael de Tunja por su asistencia y disposición del material de investigación.

Correspondencia electrónica: lejovaro@gmail.com

Conflictos de interese: Ninguno.

Financiación: Ninguna.

## Referencias

1. Rothstein DH, Harmon CM. Gallbladder disease in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Aug 1;25(4):225–31.
2. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: An Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4576–99.
3. Poddar U, Hardikar W. Acquired biliary diseases in children. *Paediatr Child Health.* 2010; 20. p. 7–12.
4. Murphy PB, Vogt KN, Winick-Ng J, McClure JA, Welk B, Jones SA. The increasing incidence of gallbladder disease in children: A 20 year perspective. *J. Pediatr. Surg.;* 2016. p. 748–52.
5. Caballero B, Vorkoper S, Anand N, Rivera JA. Preventing childhood obesity in Latin America: an agenda for regional research and strategic partnerships. *Obes Rev.* 2017 Jul 1;18:3–6.
6. ICBF. Guía para la construcción del plan de trabajo[Internet] 2019 [ Recuperdo el 10 de agosto 2021]. Disponible en: [https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/procesos/g18\\_pp\\_guia\\_para\\_la\\_construccion\\_del\\_plan\\_de\\_trabajo\\_v1.pdf](https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/procesos/g18_pp_guia_para_la_construccion_del_plan_de_trabajo_v1.pdf)
7. Farfán Briceño MI, Olarte Rueda G. Prevalencia de sobrepeso, obesidad, comportamientos alimentarios y de actividad física en estudiantes Universitarios - Boyacá 2013. *Rev Investig en Salud Univ Boyacá.* 2014 Dec 17;1(2):204.
8. Matuszczak E, Dębek W, Oksiuta M, Dzienis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A. Epidemiology, risk factors, management of cholelithiasis in children and review of the literature. *Pediatr Pol.* 2013 Jul;88(4):335–9.
9. Pogorelic Z, Aralica M, Jukic M, Zitko V, Despot R, Juric I. Gallbladder Disease in Children: A 20-year Single-center Experience. *Indian Pediatr.* 2019;56(5):384–6.
10. Vivian Soto, Ray Olivera, Enrique Vazques VL. Litiasis biliar en el niño, diez años de experiencia. *Rev Cubana Pediatr.* 2015;87(1).
11. Kumar Bhasin S, Gupta A, Kumari S. Evaluation and management of cholelithiasis in children: a hospital based study. *Int Surg J Bhasin SK al Int Surg J [Internet].* 2017 [cited 2019 Dec 14];4(1):246–51. Available from: <http://www.ijsurgery.com>
12. Deepak J, Agarwal P, Bagdi R, Balagopal S, Madhu R, Balamourougane P. Pediatric cholelithiasis and laparoscopic management: A review of twenty two cases. *J Minim Access Surg.* 2009 Oct 1;5(4):93–6.
13. Briceño G, Céspedes J, Leal M, Vargas S. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de un área rural y de una urbana en Colombia. *Biomedica.* 2018 Dec 1;38(4):545–54.
14. Noviello C, Papparella A, Romano M, Cobellis G. Risk Factors of Cholelithiasis Unrelated to Hematological Disorders in Pediatric Patients Undergoing Cholecystectomy. *Gastroenterol Res.* 2018;11(5):346–8.
15. Nunes MMDA, Medeiros CCM, Silva LR. Cholelithiasis in obese adolescents treated at an outpatient clinic. *J Pediatr (Rio J).* 2014 Mar;90(2):203–8.
16. Shabanzadeh DM, Holmboe SA, Sørensen LT, Linneberg A, Andersson AM, Jørgensen T. Are incident gallstones associated to sex-dependent changes with age? A cohort study. *Andrology.* 2017;5(5):931–8.
17. Karami H, Kianifar HR, Karami S. Cholelithiasis in Children: A Diagnostic and Therapeutic Approach. *J Pediatr Rev.* 2016;In Press(In Press):1–6.
18. Esmaeili Dooki MR, Norouzi A. Cholelithiasis in childhood: A cohort study in North of Iran. *Iran J Pediatr.* 2013;23(5):588–92.

19. Baran M, Appak YC, Tumgor G, Karakoyun M, Ozdemir T, Koyluoglu G. Etiology and Outcome of Cholelithiasis in Turkish Children. *Indian Pediatr.* 2018;55(3):216–8.
20. Gowda DJ, Agarwal P, Bagdi R, Subramanian B, Kumar M, Ramasundaram M, et al. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2009;14(4):204–6.
21. Corte CD, Falchetti D, Nebbia G, Calacoci M, Pastore M, Francavilla R, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(9):1383–8.
22. Serdaroglu F, Koca YS, Saltik F, Koca T, Dereci S, Akcam M, et al. Gallstones in childhood: Etiology, clinical features, and prognosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1468–72.
23. Harris D P, Chateau I B, Miquel P JF. Litiasis biliar pediátrica en una población de alta prevalencia. *Rev Chil pediatría [Internet].* 2007 Oct [cited 2019 Dec 13];78(5):511–8. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062007000500009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000500009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
24. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. Vol. 11, *World Journal of Emergency Surgery.* BioMed Central Ltd.; 2016.
25. Gökç S, Yildirim M, Erdoğan D. A retrospective review of children with gallstone: Single-center experience from Central Anatolia. *Turkish J Gastroenterol.* 2014;25(1):46–53.
26. Rossi G, Moretti A, Di Chio T, Esposito MG, Nastasio S, Maggiore G. Gallstones in childhood: A single centre experience. *Dig Liver Dis.* 2015 Oct;47:e252.
27. MönckebergBFernando, MuzzoBSantiago. Ladesconcertanteepidemiadeobesidad. *Rev. chil. nutr. [Internet]* 2015 Mar [citado 2020 Jul 16]; 42(1): 96-102. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182015000100013&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000100013&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000100013>.
28. JJ Reilly, J Kelly. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity (2011)* 35, 891–898; doi:10.1038/ijo.2010.222
29. A. Llewellyn, M. Simmonds, C. G. Owen, N. Woolacott. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *obesity reviews.* 2016; 17: 56 - 67. doi: 10.1111/obr.12316.

# Behaviors related to chronic non-communicable diseases development in university students

---

Piedad Rocío Lerma-Castaño <sup>a</sup>, Martha Florelia Antolínez Álvares <sup>b</sup>, Gladys Tamayo Perdomo <sup>c</sup>, Dolly Castro Betancourt <sup>d</sup>, Omar Alberto Alvarado Rozo <sup>e</sup>, Sonia Carolina Mantilla Toloza <sup>f</sup>, Carlos Alberto Jaimes Guerrero <sup>g</sup>.

---

- a. PT, MS in neurorehabilitation, Fundación Universitaria María Cano, Neiva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9546-8436>
- b. PT, specialist in occupational health management, IPS Rehabilitamos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4616-9309>
- c. PT, MS in physical disabilities, Fundación Universitaria María Cano, Neiva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6535-5369>
- d. RN, MS in public health and epidemiology. Universidad Surcolombiana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8682-0661>
- e. Philosopher, MS in education and research. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1103-3962>
- f. PT, P.h.D in physical exercise, physiotherapy and health. Universidad de Pamplona. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9397-0599>
- g. MS in translation and interpretation, University de Pamplona. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0375-7485>

DOI: 10.22517/25395203.24673

## Abstract

**Introduction:** The scientific literature has reported the trend of the impact of non-communicable diseases on public health and therefore the investment of resources that infer in the development of a country.

**Objective:** This study's objective was to identify the presence of behaviours associated with developing chronic non transmissible diseases in university students as a population susceptible to the modification of this trend.

**Materials and methods:** Cross-sectional descriptive study was carried out on a sample of 375 university students. The STEPwise method was applied to identify risk factors associated with the development of chronic non transmissible diseases, in relation to behavioural measurements identified by means of STEP1. Descriptive statistics and bivariate analysis were applied to determine possible relationships between the variables studied.

**Results:** Prevalence of tobacco consumption was 7.5%, frequent alcohol consumption was 91.5%, and fruit consumption was 96.3%, while vegetable consumption was 95%. Only 48% of the sample practiced intense physical activity. A relationship was found between the male sex, with the consumption of tobacco and the practice of low physical activity.

**Conclusions:** Behaviours associated with chronic non transmissible diseases such as alcohol and tobacco consumption were identified in university students.

**Keywords:** Physical activity, smoking, fruit and vegetable consumption, alcoholism, university students.

### Introduction

Chronic non transmissible diseases (CNTDs) represent one of the most significant challenges of the 21st century due to their social, economic, and human repercussions, generating a negative impact on the poor and vulnerable population, which affects the sustainable development of a country from the point of view of its productivity (1). Similarly, the scope of sustainable development goals is limited by reducing premature deaths from NCDs by 33% by 2030. (2)

The risk factors for CNIDs are mostly modifiable. These risks are associated with environmental factors, psychosocial factors, lifestyles, behaviours, and habits acquired in adolescence and maintained during university life, (3) behavioural and behavioural risk factors such as smoking, alcohol and unhealthy diets and physical inactivity (4) which are in a first place (5) followed by an increase in the trend to unhealthy diets based on the high consumption of foods rich in saturated fats, trans fatty acids and low consumption of fruits and legumes that are acquired in adolescence and in the context in which they develop (6) prevalent in the university population. (7)

According with Patiño et al.(8) low levels of physical activity, obesity, smoking and metabolic syndrome are the most important cardiovascular risk factors in adolescents. Alcohol consumption is associated with the risk of developing important NCDs such as liver cirrhosis, some types of cancer and cardiovascular diseases. (9)

According to statistics from the World Health Organization in Colombia show that 71% of deaths are caused by non-communicable diseases, 28% cardiovascular diseases, 17% cancer, 7% chronic respiratory diseases, 3% diabetes and 16% other NCDs. (10)

This paper aims to contribute to the discussion on this topic, in order to identify risk behaviours or threats that can be reduced or prevented from the university context.

## Materials and methods

**Design:** A cross-sectional descriptive observational study, developed in university students of the city of Neiva Huila, Colombia during the period 2014-2015, with non-probability sampling.

### Population:

A total of 15,889 students from 5 universities were identified and enrolled in the first semester of the academic year. This criterion was determined taking into account that the transition from secondary school to higher education implies a significant change in life, including unfavourable changes in behaviours related to eating habits, health and weight gain for many students. (10), (7)

The study selected 375 students who met the following inclusion criteria: be 18 years of age or older, be enrolled in any face-to-face program at public or private universities in the city of Neiva, be in first semester of school and agree to participate in the study by signing informed consent and completing the STEPwise questionnaire (Step 1 Behaviour Measurements). Students attending higher semesters and those who reported being diagnosed with a chronic non-communicable disease were excluded.

**Instruments:** The STEPwise method was used as a source of information, specifically the STEP1, which estimates the relationship of behavioural measurements for the monitoring of risk factors for non-communicable diseases, a validated and free-to-use tool of the World Health Organization (11). This tool covers information in the main section on: tobacco consumption, alcohol consumption, diet, physical activity in leisure time.

At the procedural level only the basic questions of the instrument were taken into account: tobacco consumption, alcohol consumption, physical activity in leisure time.

The instrument was applied by students of the Physiotherapy program belonging to the research hotbed Visionaries of Science of the María Cano Neiva University Foundation who were trained for its application, after performing a pilot test.

*«The study selected 375 students who met the following inclusion criteria: be 18 years of age or older, be enrolled in any face-to-face program at public or private universities...»*



**Statistical analyses:** The data was processed in the SPSS version 21 statistical package, descriptive statistics and bivariate analysis with the calculation of statistical Chi-square and OR (95% CI) to determine possible relationships between the variables studied.

### **Ethical considerations**

The research was approved by the research committee of the María Cano University Foundation Act # 001 with code assignment # 01300416-2014-311.

The general principles of the Helsinki Declaration were taken into account by protecting the integrity, privacy and confidentiality of the participants, taking into account that the research had an eminently scientific purpose (12), and was also framed within the guidelines of resolution 008430 of 4 October 1993 in the category of research with minimum risk (13), with regard to the participants an informed consent was drawn up which explained the objectives of the research.

### **Results**

Of the total number of subjects in the study sample (n=375), 242 (64.5 %) were female. The median age was 20 years. As for the socioeconomic stratum, most of the participants were located in the low and medium low stratum, belonging to a subsidized health regime and health and engineering programs.

There was a prevalence of tobacco consumption of 28 (7.5%), alcohol consumption in the last year 343 (91.5%), and 267 (71.2%) in the previous 30 days.

361 (96.3%) university students consume fruit, 356 (94.9%) consume vegetables, and 180 (48%) do physical activity in their free time (Table 1).

**Table 1.** Behaviors related to chronic non transmissible diseases in university students.

	n	%
<b>Do you currently smoke any tobacco products?</b>		
Yes	28	7,5%
No	347	92,5%
<b>Do you smoke daily?</b>		
Yes	23	6,1 %
No	352	93,9 %
<b>Have you consumed any beverage containing alcohol in the last 12 months?</b>		
Yes	343	91.5%
No	32	8,5%
<b>Have you consumed any drinks containing alcohol in the last 30 days?</b>		
Yes	253	67,5%
No	122	32,5%
<b>Fruit consumption</b>		
Yes	361	96,3%
No	14	3,7%
<b>Consumption of vegetables</b>		
Yes	356	94,9%
No	19	5,1%
<b>In your free time, you practice intense physical activity</b>		
Yes	180	48,0%
No	195	52,0%
<b>In your free time you practice some physical activity of moderate intensity</b>		
Yes	204	54,4%
No	169	45,1%

Source: Own source

In the bivariate analysis, a relationship was identified between the male sex, tobacco consumption (OR 4.3; 95% CI 1.89-9.83), and physical activity practice (OR 3.03; 95% CI 1.94-4.7) and an inverse relationship with the variables fruit consumption (OR 0.13; 95% CI 0.038-0.508), vegetable consumption (OR 0.179; 95% CI 0.063-0.51) (Table 2).

*«As for the socioeconomic stratum, most of the participants were located in the low and medium low stratum, belonging to a subsidized health regime and health and engineering programs.»*



**Table 2.** Behaviors related to chronic non transmissible diseases in university students, according to sex.

		<b>Tobacco consumption</b>		<b>OR</b>	<b>Confidence interval</b>	<b>Chi square Pearson</b>
Sex	Yes	No	4,3	1,89- 9,83	13,87, gl 1, <i>p</i> 0,000	
Male	19	233				
Female	9	114				
Total	28	347				
		<b>Fruit consumption</b>		<b>OR</b>	<b>Confidence interval</b>	<b>Chi square Pearson</b>
Sex	Yes	No	0,13	0,038-0,508	11,8, gl 1, <i>p</i> 0,001	
Male	122	11				
Female	239	3				
Total	361	14				
		<b>Vegetable consumption</b>		<b>OR</b>	<b>Confidence interval</b>	<b>Chi square Pearson</b>
Sex	Yes	No	0,179	0,063-0,51	12,7, gl 1, <i>p</i> 0,000	
Male	119	14				
Female	237	5				
Total	356	19				
		<b>Intense physical activity</b>		<b>OR</b>	<b>Confidence interval</b>	<b>Chi square Pearson</b>
Sex	Yes	No	3,03	1,94- 4,7	25,03, gl 1, <i>p</i> 0,000	
Male	87	46				
Female	93	149				
Total	180	195				

Source: Own source

## Discussion

From this study the presence of behaviours associated with the development of NCD was described in a group of university students. In 2008, the World Health Organization (WHO) established that physical inactivity, smoking, harmful use of alcohol and an unhealthy diet were the behavioural risk factors associated with NCDs (14), conditions that are not alien to the university population and that, on the contrary, make them vulnerable (15). In 2010, such unhealthy behaviours were responsible for approximately 21.5 million deaths worldwide, mainly inadequate eating habits (16).

For the present study, the presence of high alcohol consumption and low adherence to physical activity were the main risk factors associated with the development of NCDs. Contrary to the WHO established in 2008, low tobacco consumption was found, while other studies have recorded a wide range of smoking prevalence in university students (17). In relation to gender, men are the biggest consumers, similar to what has been reported in previous studies (18), (19), (20). Low consumption in this study could be related to the promotion of tobacco-free environments and educational campaigns for the prevention and reduction of smoking in the university context.

As for alcohol consumption, a high prevalence was found, consistent with the results obtained in the National Study of psychoactive substance use in Colombia, the highest current alcohol use rate, of 49.2%, occurs among young people from 18 to 24 years, and with a value of 45.4%, consumption is defined among young people from 25 to 34 years (21). Salcedo et al., in 2011, found that 73% of university students consumed alcohol (22). Other research suggests that a significant proportion of breast and colon cancer cases may be attributable to excessive alcohol consumption (23). Harmful alcohol consumption in the university population represents a very delicate

*«For the present study, the presence of high alcohol consumption and low adherence to physical activity were the main risk factors associated with the development of NCDs.»*



public health problem because it is associated not only with the risk of suffering NCDs, but also with liver diseases, mental and behavioural disorders (24) that increase the risk of university students to present harmful behaviours with a highly negative impact for their future, such as suicides, injuries, engaging in violent acts (traffic accidents, scuffles) and practicing unsafe sex (22); situations to which alcohol consumers are exposed.

Regarding the consumption of fruits, vegetables and vegetables was found a high percentage in their consumption, similar to the results reported by Restrepo et al (25). By contrast, studies on eating behaviours mostly highlight unbalanced macronutrient intakes and significant nutritional deficits of micronutrients in university students, due to the short time spent by young people on preparing healthy foods and the ease of access to “fast foods” (26), (27).

The results obtained in this study are encouraging, considering that the consumption of fruits and vegetables is considered as a protective factor for the development of non-communicable diseases and for the proper maintenance of the Body Mass Index (BMI) in university students (28).

Finally, it was found that most of the university students surveyed showed little physical activity in their free time, which is consistent with other studies on physical activity in university population worldwide. In the United States, levels of sedentary lifestyle in a study with college students registered 86.6% (29), while a meta-analysis of physical activity behaviours in college students established percentages between 40% and 50% (30). With respect to gender, university women have lower levels of physical activity than men. This finding has been widely described by the scientific literature in the last decade (31), (17), (32), (15).

Deforche et al., in 2015, stated that low levels of physical activity in university students are the result of an age-related process, as they become less active as time passes in the transition between adolescence and adulthood. Thus, the level of physical activity of the last year of university is predictive of the level of physical activity after graduation and prevails during adulthood (10).

This research presents limitations of cross-sectional studies. In addition, sociodemographic characteristics such as academic and socioeconomic level were not included; which would have been important in the analysis of the results.

## Conclusions

This study represents a contribution to the characterization of the lifestyles of university students. We found a high prevalence of alcohol consumption and, in contrast, a low prevalence of tobacco consumption and a low level of physical activity. These findings invite us to continue strengthening strategies to enhance the University as an environment that promotes the health of the educational community, which in turn mitigates the development of future complications and reverses the current upward trend in the development of chronic diseases.

**Conflicts of interest:** The authors refer not to have conflicts of interest.

**Corresponding author:** [piedadrociolermacastano@fumc.edu.co](mailto:piedadrociolermacastano@fumc.edu.co)

## References

1. World Health Organization. Report on the global situation of non-transmissible diseases meeting the nine global targets on non-transmissible diseases: a shared responsibility. [Internet] 2014 [cited 2021 Sep 15]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO_NMH_NVI_15.1_spa.pdf)
2. World Health Organization. Non-communicable diseases [Internet]2017 [cited 17 September 2021]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Sánchez-Contreras M, Moreno-Gómez GA, Marín-Grisales ME, García-Ortiz LH. Cardiovascular Risk Factors in Young Populations. *Rev public health*. [Internet] 2009 [cited 15 Sep 2021] ;11(1). Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642009000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642009000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
4. Leah N. Schwartz, Jonathan D. Shaffer, Gene Bukhman. The origins of the 4 × 4 framework for noncommunicable disease at the World Health Organization, *SSM - Population Health*. 2021, (13). <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100731>.
5. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Impact of Physical Inactivity on the World's Major Non-Communicable Diseases. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
6. PAHO-Adolescents and non-communicable diseases. [Internet]2020 [cited 15 September 2021]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/PAHO-Fact-sheet-Adolescentes-NCDS-Spa-2012.pdf>
7. Olatona FA, Onabanjo OO, Ugbaja RN, Nnoaham KE, Adelekan DA. Dietary habits and metabolic risk factors for non-communicable diseases in a university undergraduate population. *J Health Popul Nutr*. 2018; 37:21.
8. Villada FAP, Vélez EFA, Velásquez MAQ, Sosa MMA. Cardiovascular risk factors in an urban population of Colombia. *Public Health Magazine*. May 1, 2011;13(3):433-45.
9. World Health Organization. Alcohol [Internet]2020 [cited 15 September of 2021]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

10. Deforche B, Van Dyck D, Deliens T, De Bourdeaudhuij I. Changes in weight, physical activity, sedentary behavior and dietary intake during the transition to higher education: a prospective study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2015;12(1):16.
11. Organización mundial de la salud. Manual de vigilancia STEPS de la OMS [Internet] 2006 [cited 21 September 2021] disponible en://apps.who.int/iris/handle/10665/43580
12. The World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research in Human Beings [Internet] 2013 [cited 21 September 2021]. Available from: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
13. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. [Internet]2021 [cited 21 Sep 2021]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
14. World Health Organization. Regional Office for Europe. Bulgaria: highlights on health and well-being [Internet] 2017 [citado 21 Sep 2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344124>
15. Bastías Arriagada EM, Stiepovich Bertoni J. A review of the lifestyles of Ibero-American university students. *Ciencia y Salud*. August 2014;20(2):93-101.
16. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
17. Rangel Caballero LG, Gamboa Delgado EM, Murillo López AL. Prevalence of modifiable behavioral risk factors associated with non-communicable diseases in Latin American university students: a systematic review. *Hospital Nutrition*. 2017;34(5):1185-97.
18. Mantilla-Tolosa SC, Villamizar CE, Peltzer K. Alcohol consumption, smoking and sociodemographic characteristics in university students. *University and Health*. 2016;18(1):7-15.
19. Rachiotis G, Muula AS, Rudatsikira E, Siziya S, Kyrlesli A, Gourgoulis K, et al. Factors associated with adolescent cigarette smoking in Greece: Results from a cross sectional study (GYTS Study). *BMC Public Health*. 15 September 2008;8(1):313.
20. Martínez, J., et al. Prevalencia y factores de riesgo consumo de cigarrillo para estudiantes universitarios entre 18 a 25 años, durante el primer semestre académico del año 2013. [Internet] 2013 [citado 2021, noviembre] Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12749/10162>
21. Ministerio de Justicia y del Derecho. Estudio nacional del consumo de sustancias psicoactivas en Colombia-2013 [Internet] 2014 [cited Sep 21 2021]. Available from: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf)
22. Monsalve AS, Espinosa XP, Espinosa ÁF. Alcohol consumption in young university students. *Advances in Latin American Psychology*. April 20, 2011;29(1):77-97.
23. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342: d1584.
24. World Health Organization. Global status report on non communicable diseases [Internet] 2014 [cited 21 Sep 2021]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1)
25. Restrepo B LF, Urango M LA, Deossa R GC. Knowledge and factors associated with fruit consumption by university students in the city of Medellín, Colombia. *Chilean Journal of Nutrition*. 2014;41(3):236-42.

26. Mantilla S, Villamizar CV, Carvajal LMS. Nutritional status by anthropometry and eating behavior in undergraduate students of the University of Pamplona in 2014. @limentech, ciencia y tecnología alimentaria. 2014, 12 (1) Disponible en: [http://revistas.unipamplona.edu.co/ojs\\_viceinves/index.php/ALIMEN/article/view/922/0](http://revistas.unipamplona.edu.co/ojs_viceinves/index.php/ALIMEN/article/view/922/0)
27. Rizo-Baeza MM, González-Brauer NG, Cortés E. Quality of diet and lifestyles in students of Health Sciences. Hospital Nutrition. 2014;29(1):153-7.
28. Durán-Agüero S, Valdes-Badilla P, Godoy Cumillaf A, Herrera-Valenzuela T. Fruit consumption and its association with nutritional status in Chilean university students of physical education. Hospital Nutrition. 2015;31(5):2247-52.
29. Physical Activity and Dietary Habits of College Students. The Journal for Nurse Practitioners. 2015;11(2):192-198.e2.
30. Keating XD, Guan J, Piñero JC, Bridges DM. A meta-analysis of college students' physical activity behaviors. J Am Coll Health. 2005;54(2):116-25.
31. Millarini V, Caini S, Allamani A, Ermini I, Querci A, Masala G, et al. Prevalence and co-occurrence of unhealthy lifestyle habits and behaviors among secondary school students in Tuscany, central Italy. Public Health. 2019; 166:89-98.
32. Peltzer K, Pengpid S, Samuels TA, Özcan NK, Mantilla C, Rahamefy OH, et al. Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(7):7425-41.

# Años potenciales de vida perdidos y análisis espacial de incidentes viales en peatones de Medellín 2015-2020

## *Years of potential life lost and spatial analysis of road accidents in medellin pedestrians between 2015-2020*

---

Edwin Alberto Salazar Henao <sup>a</sup>,

---

a. Magíster en Epidemiología y Gerente en Sistemas de Información en Salud. Profesor catedrático, Facultad Nacional de Salud Pública Universidad de Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1075-7782>

DOI: 10.22517/25395203.24908

### Resumen

**Objetivo:** Describir los años potenciales de vida perdidos (APVP) y la distribución espacial de la mortalidad por incidente vial en peatones de Medellín durante el período 2015-2020.

**Métodos:** Se realizó estudio descriptivo con fuente de información secundaria, se analizaron la totalidad de registros de peatones muertos en incidente vial. El cálculo de los APVP fue realizado por grupos quinquenales y eligiendo como edad límite la esperanza de vida al nacer de Colombia, estimada por el DANE para el período 2015-2020. Para conocer la distribución geográfica de las muertes se creó mapa de puntos y densidad de Kernel con clasificación estándar-cuantil. El análisis de proximidad se realizó por el método búfer de anillos múltiples, con distancias de 100, 200 y 300 metros.

**Resultados:** En Medellín, durante los años 2015-2020, se registraron 696 muertes de peatones, 514(73,9%) hombres y 182 (26,1%) mujeres. Las comunas de mayor mortalidad fueron Candelaria con 217(31,2%) muertes y Castilla con 61(8,8%). Las lesiones más frecuentes fueron politraumatismos 401 (57,6%) y lesiones en cabeza 231 (33,2%). En total los peatones de la ciudad perdieron 14.553 APVP por incidente vial. Del total de incidentes fatales en peatones, 400 (57,5%) ocurrieron en un radio de distancia de 300 metros de un puente peatonal.

**Conclusión:** Peatones hombres presentaron las tasas de APVP más altas del período, y son quienes más mueren en la vía. Lesiones en cabeza y cráneo son las más fatales, especialmente si son adultos mayores quienes las

sufren. La pérdida de fuerza laboral y económica es alta para la ciudad, pero la social y familiar es incalculable.

**Palabras clave:** APVP, peatones, mortalidad prematura, heridas y traumatismos, accidentes de tránsito.

### Abstract

**Objective:** To describe the Years of Potential Life Lost (YPLL), and the spatial distributions of mortality caused by road accidents in Medellín pedestrians between the periods of 2015-2020.

**Methods:** A descriptive study with a secondary source of information was carried out, and all the records of pedestrians killed in road accidents were analyzed. The calculation of the YPLL was carried out by five-year age groups and the Life Expectancy at Birth of Colombia as the age limit estimated by DANE for the period 2015-2020 was chosen. To know the geographical distribution of the deaths, point maps, and kernel density estimation with a standard quantile classification were created. The proximity analysis was performed by the multiple ring buffer method, with distances of 100, 200 and 300 meters.

**Results:** During the years 2015-2020, 696 pedestrian deaths were registered in Medellín, from which 514 (73.9%) were men and 182 (26.1%) were women. The neighborhoods with the highest mortality were Candelaria with a percentage of 31.2% (217 deaths), and Castilla with a percentage of 8.8% (61 deaths). The most frequent injuries were polytrauma with a total of 401 cases (57.6%), and head injuries in 231 cases (33.2%). In total, the city's pedestrians lost 14,553 YPLL due to road accidents. From the total number of fatal pedestrian accidents, 400 (57.5%) of them occurred within a 300-meter radius of a pedestrian bridge.

**Conclusion:** Male pedestrians had the highest YPLL rates of the period, and they are the ones who die the most on the road. Head and skull injuries are the most fatal, especially if they are suffered by older adults. The loss of labor and economic power is high for the city, but the social and family loss is incalculable.

**Key words:** Years of potential life lost, pedestrians, mortality premature, wounds and injuries, accidents, traffic.

*«During the years 2015-2020, 696 pedestrian deaths were registered in Medellín, from which 514 (73.9%) were men and 182 (26.1%) were women.»*



## Introducción

El desplazarse a pie o caminar como actividad recreativa en las grandes ciudades se ha convertido en una actividad de alto riesgo. La falta de infraestructura, señalización, invasión del espacio público y el irrespeto por las normas hacen que a menudo los peatones deban compartir el mismo espacio con usuarios motorizados, situación que incrementa el riesgo de morir o lesionarse en la vía (1,2).

Al inicio del siglo XX las ciudades iniciaron proceso de transformación urbana que incentivó el incremento en infraestructura vial como solución al problema de la movilidad, bajo la hipótesis de que al aumentar la red vial se disminuirán los efectos negativos de la movilidad, costos de operación y tiempos de viaje (3,4). Hipótesis errada que incrementó el número de vehículos circulantes por mejoras en las vías, aumento desmesurado en la velocidad de circulación y crecimiento en el número de víctimas fatales y no fatales por incidente vial (4).

Ante la creciente problemática se incentivó la construcción de puentes peatonales como posible solución; lo anterior bajo la primicia de que al segregarse los peatones en estructuras elevadas beneficiaría la movilidad y la seguridad de los mismos. Sin embargo, en la actualidad el número de peatones atropellados sigue en aumento: los puentes peatonales se convirtieron en un factor que estimula el desarrollo de altas velocidades y los peatones optan por no usarlos debido a factores contextuales, de seguridad ciudadana y de accesibilidad (4).

Desde el primer registro mortal de un peatón incidentado en vías de Londres en 1896 — hace ya más de una centena de años— la mortalidad por incidente vial ha crecido hasta alcanzar el comportamiento de una epidemia (5) que deja al año 1,4 millones de personas muertas en vías y carreteras de todo el mundo, siendo los países de ingresos medios y bajos los de mayor mortalidad (5). La mitad de las personas que fallecen por esta causa son usuarios vulnerables de la vía: peatones, ciclistas y motociclistas. Las personas jóvenes mueren en mayor frecuencia y de manera prematura, siendo el grupo etario de 15 a 29 años el que más muertes registra (5). La mortalidad prematura por incidente vial es evitable, y al igual que otras causas de la misma naturaleza, impiden o relentizan el incremento de la esperanza de vida (5).

*«En Colombia, en la última década murieron en promedio 6.500 personas por año en incidente vial, la tasa de mortalidad en 2019 fue de 14 muertes por 100 mil habitantes...»*



Caminar es una necesidad diaria para muchas personas de las Américas, región donde ocurre el 11% de las muertes por incidente vial en el mundo, casi 155.000 al año, la carga de mortalidad la asumen desproporcionadamente hombres jóvenes, pobres, y con bajos niveles de escolaridad, los cuales tienen mayor dificultad de acceso a la atención de los servicios de salud cuando resultan lesionados, y por tanto, menos probabilidad de recuperación y de retorno al trabajo, escuela o sociedad (5). En América Latina ha habido algunas mejoras, especialmente en gestión institucional, sin embargo, en términos de legislación y comportamiento del usuario en las vías, la tarea continúa pendiente (5). Para tratar de revertir esta situación la Organización de Naciones Unidas (ONU) en septiembre de 2020 aprobó el segundo Decenio de Acción en Seguridad Vial (DASV) a 2030, y acogió las conclusiones de la 3a Cumbre Ministerial de Seguridad Vial celebrada en Estocolmo, que recomendó al mundo migrar de los modos a motor y privados a los activos y públicos, y gestionar integralmente la velocidad; ratificando nuevamente compromiso inaplazable e ineludible de reducir en 50% muertes y lesiones por incidente vial a nivel mundial, luego del intento fallido en el primer Decenio de Acción en Seguridad Vial 2010-2020 (6).

En Colombia, en la última década murieron en promedio 6.500 personas por año en incidente vial, la tasa de mortalidad en 2019 fue de 14 muertes por 100 mil habitantes y los lesionados no fatales sumaron casi 37.000 (7). Medellín, capital del departamento de Antioquia y segunda ciudad del país con mayor número de habitantes, aportó en 2019 el 27% de la mortalidad vial y 55% de los lesionados no fatales del departamento (7), la cifra de peatones muertos ascendió a las 80 víctimas mortales (7). Por género, hombres resultan más lesionados que las mujeres cuando se desplazan a pie por la ciudad (8). 20 años después de ejecutada y sancionada por el parlamento sueco, Medellín mediante decreto 261 de abril de 2019, adoptó Visión Cero como enfoque y estrategia para reducir muerte y lesión vial (9); estrategia que debió adoptarse hace dos décadas, como principio y hoja de ruta para cumplir metas y compromisos humanos con la vida y el planeta.

El reciente surgimiento de ligas peatonales a nivel mundial y local abogan por derechos de peatones y hacen un llamado a que estos luchen por ellos, tratando de evidenciar el problema que enfrentan las ciudades por falta de infraestructura peatonal adecuada que reduzca el riesgo de exposición al caminar (4); situación que evidencia el problema sanitario e inequitativo que enfrentan las ciudades que requiere un cambio urgente, en especial por la adopción de Visión Cero como horizonte a 2030, donde se asumen compromisos internacionales con la vida y el ambiente, en este caso relacionados con la reducción de la muerte y lesión vial, posicionándola como una de las metas fundamentales de transformación social y del mismo orden que otros eventos de vigilancia en Salud Pública. Por lo anterior, el interés de este trabajo se centró en describir los Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) y la distribución espacial de la mortalidad por Incidente Vial en peatones de Medellín 2015-2020.

### **Métodos**

Se realizó estudio descriptivo, de tipo retrospectivo y con enfoque cuantitativo para describir la mortalidad y los Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) por incidente vial en peatones de Medellín; el análisis de la mortalidad se efectuó por sitio de ocurrencia y fecha de muerte. Se utilizó información secundaria, recolectada a través del Sistema de Información Red de Desaparecidos y Cadáveres (SIRDEC). Plataforma tecnológica implementada en 2007 en la que se registra de manera permanente los reportes de personas desaparecidas e información de cadáveres sometidos a necropsia médico legal (10). La base de datos fue suministrada por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses (INMLCF), referente por excelencia en Colombia para cuantificar la mortalidad causada por incidente vial, toma como base los registros sobre necropsias practicadas y los filtra para tomar únicamente los que corresponden con la definición de muerte por incidente vial (11). La población de referencia estuvo constituida por todas las muertes de Medellín registradas en la base de datos de mortalidad del INMLCF en el período de estudio; la unidad de análisis fue el registro de cada muerte, donde la causa básica de defunción fue clasificada como muerte violenta y asociada a eventos de transporte en usuario vial peatón. No se realizó cálculo para selección de muestra, se analizaron la totalidad de registros que cumplieran los siguientes criterios: a) muerte violenta en transporte; b) usuario vial muerto peatón; c) sitio de ocurrencia del incidente; d) Ciudad del incidente Medellín; e) período 2015-2020. Se excluyeron los

registros de muerte en transporte de otros usuarios viales y, para la ubicación espacial de los eventos, fueron excluidos los registros sin información, mal diligenciados o que no cumplieran con estándares de geocodificación.

Para estimar los APVP se adoptó la metodología general expuesta en la literatura epidemiológica, siendo este un indicador de impacto en salud y utilizado para el estudio de la mortalidad prematura que ilustra sobre la pérdida que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o antes de cumplir la máxima esperanza de vida al nacer (EVN) (12). La edad límite fue la EVN de Colombia estimada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para el período 2015-2020, específica por año y género. El cálculo de los APVP fue realizado por grupos quinquenales para asegurar la distribución uniforme de las defunciones en cada uno de grupos de edad (12). Se estimó la marca de clase en cada grupo etario, el factor de ponderación se estimó de la diferencia entre EVN y la marca de clase, los APVP se obtuvieron al multiplicar el factor de ponderación por cada una de las defunciones registradas en cada grupo de edad (12). El Índice de Años Potenciales de Vida Perdidos (IAPVP) es el resultado de dividir los APVP y la proyección de población del DANE según grupo edad, género y año, multiplicados por una constante (12).

Las capas de malla vial, barrios y comunas necesarios para georreferenciar la información fueron descargados del catalogo web mapas ciudad de Medellín, dispuestos y de libre acceso por el Departamento administrativo de Planeación de la Alcaldía Municipal. La geodatabase de los puentes peatonales fue suministrada por la Secretaría de Infraestructura Física de la ciudad. El análisis y representación cartográfica de los incidentes fatales en peatones se hizo a través de mapas temáticos según sitio del incidente; los eventos fueron georeferenciados por dirección de ocurrencia utilizando el geocodificador masivo de Medellín “MapGis”, el cual utiliza un modelo de relacionamiento determinístico a través de web services, y mediante un identificador único permite distinguir inequívocamente la entidad (13). Las direcciones de calles y vías se normalizaron y estandarizaron según enfoque determinista (13). El porcentaje inicial de direcciones geocodificadas y ubicadas en la malla vial fue del 96,0%, las no encontradas fueron revisadas

*«Las capas de malla vial, barrios y comunas necesarios para georreferenciar la información fueron descargados del catalogo web mapas ciudad de Medellín ...»*





*Esta investigación siguió lineamientos y aspectos éticos concertados en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que la clasifica en su artículo 11 como sin riesgo (16).»*

una a una para detectar posibles inconsistencias, lo que posibilitó que se incrementara el porcentaje inicial de ubicación al 96,3%.

Posterior a la georeferenciación de los incidentes fatales en peatones se realizó un mapa de densidad de Kernel. La herramienta densidad de Kernel calcula una magnitud por unidad de área a partir de entidades de punto o polilínea para adaptar así una superficie suavemente estrechada a cada punto o polilínea, permitiendo visualizar sitios con alta y baja densidad para identificar patrones espaciales de mortalidad o puntos de mayor concentración (14). La densidad de Kernel se clasificó con el método estándar-cuantil, el cual asigna el mismo número de valores de datos a cada clase, no hay clases vacías, con demasiados o pocos valores (14).

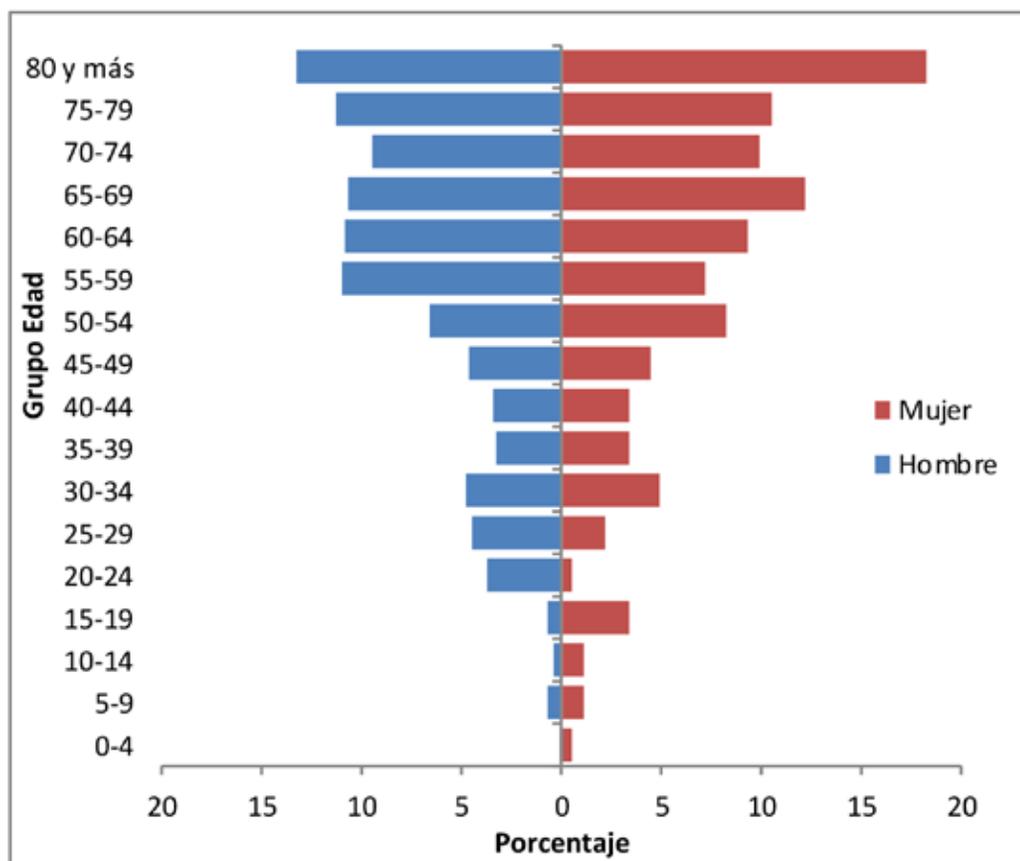
Por último, la creación de las zonas de proximidad con distancias específicas alrededor de los puentes peatonales se realizó por el método búfer de anillos múltiples, con distancias de 100, 200 y 300 metros. El resultado del uso de esta herramienta es la generación de un polígono que rodea una geometría en función a una distancia fija o variable, permitiendo así la identificación y cuantificación de casos dentro de las proximidades seleccionadas. Los anillos fueron clasificados con una paleta de colores que delimita el patrón de proximidad, siendo el color oscuro el de menor distancia al punto de referencia y el claro el de mayor (15).

Esta investigación siguió lineamientos y aspectos éticos concertados en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que la clasifica en su artículo 11 como sin riesgo (16). Y se garantizó derecho a la intimidad personal, familiar y el buen nombre según Artículo 15 de la Constitución Política de Colombia (17). Para el procesamiento, análisis y presentación de la información se utilizó el software estadístico IBM SPSS 21®, geocodificador masivo de Medellín “MapGis”, ArcGIS 10®, Microsoft Excel y Word.

Las limitaciones están relacionadas con la elección de la EVN a nivel local como valor límite para el cálculo de los APVP, ya que estos valores limitan la comparación internacional, pero favorecen la comparación local y regional ajustada al perfil poblacional del país.

## Resultados

En Medellín durante los años 2015-2020 el INMLCF registró un total de 696 muertes por incidente vial en peatones, 514 (73,9%) hombres y 182 mujeres (26,1%), todos muertos en atropellos de vehículo automotor de dos y más ruedas. Respecto a la edad, la persona más joven al momento de morir tenía 1 y el más longevo 97, el 50% de los peatones muertos tenía 62 o menos años. Conforme se incrementa la edad se incrementan las muertes por incidente vial en peatones, siendo los mayores de 50 años quienes más murieron, con notorio predominio de mujeres mayores de 80 años (Gráfico 1). Se evidenció superioridad de la muerte vial en peatones hombres, con una relación de 3 a 1.



▲ Gráfico 1. Mortalidad por incidente vial en peatones según grupo edad y género, Medellín 2015-2020.

La mayor cantidad de peatones muertos tenían bajos niveles académicos: básica primaria 285 (40,1%) y bachillerato 154 (22,1%), con nivel universitario 27 (3,9%), y 1(0,1%) peatón muerto con nivel de especialización. Se encontraron 36 (5,2%) casos sin ningún nivel académico, y 186 registros sin información. Según estado civil, los peatones solteros fueron quienes más fallecieron 244 (35,1%), seguido de los casados con 176 (25,3%) muere

tes. Al analizar las ocupaciones de los peatones fallecidos, las que más mueren son las mujeres amas de casa 78 (42,9%), seguidas por hombres pensionados 56 (10,9%), y hombres desempleados con 40 (7,8%). Hay 14 (2,0%) casos de habitantes de calle que murieron en el período de estudio como peatones. Por comuna de ocurrencia del incidente, en la que más peatones murieron fue en la Candelaria 217 (31,2%) peatones muertos, seguida muy de lejos por la comuna Castilla 61 (8,8%) muertos, Laureles Estadio 58 (8,3%) muertos y Aranjuez con 48 (6,9%). En corregimientos, cuatro de los cinco que tiene la ciudad presentaron mortalidad por incidente vial en peatones, el mayor registro fue en San Cristóbal, 16 (2,3%) muertes, y el menor en San Antonio de Prado con 11 (1,6%) peatones muertos (Tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas de los peatones muertos en incidente vial, Medellín 2015-2020**

Variables	GÉNERO				TOTAL (N=696)	%
	Hombre (n=514)	%	Mujer (n=182)	%		
<b>Nivel académico</b>						
Primaria	204	39,7	81	44,5	285	40,9
Bachillerato	113	22,0	41	22,5	154	22,1
Técnico/tecnológico	11	2,1	1	0,5	12	1,7
Universitario	15	2,9	12	6,6	27	3,9
Especialización	0	0,0	1	0,5	1	0,1
Ninguno	27	5,3	9	4,9	36	5,2
Sin información	144	28,0	37	20,3	181	26,0
<b>Estado Civil</b>						
Soltero (a)	178	34,6	66	36,3	244	35,1
Casado (a)	136	26,5	40	22,0	176	25,3
Unión Libre	70	13,6	18	9,9	88	12,6
Viudo (a)	29	5,6	40	22,0	69	9,9
Separado(a), Divorciado(a)	20	3,9	6	3,3	26	3,7
Sin Información	81	15,8	12	6,6	93	13,4
<b>*Ocupación</b>						
Ama De Casa	0	0,0	78	42,9	78	11,2
Pensionado	56	10,9	18	9,9	74	10,6
Desempleado	40	7,8	1	0,5	41	5,9
Oficios Varios	31	6,0	4	2,2	35	5,0
Comerciante	26	5,1	6	3,3	32	4,6
Vendedor Ambulante	21	4,1	5	2,7	26	3,7
Independiente	25	4,9	0	0,0	25	3,6

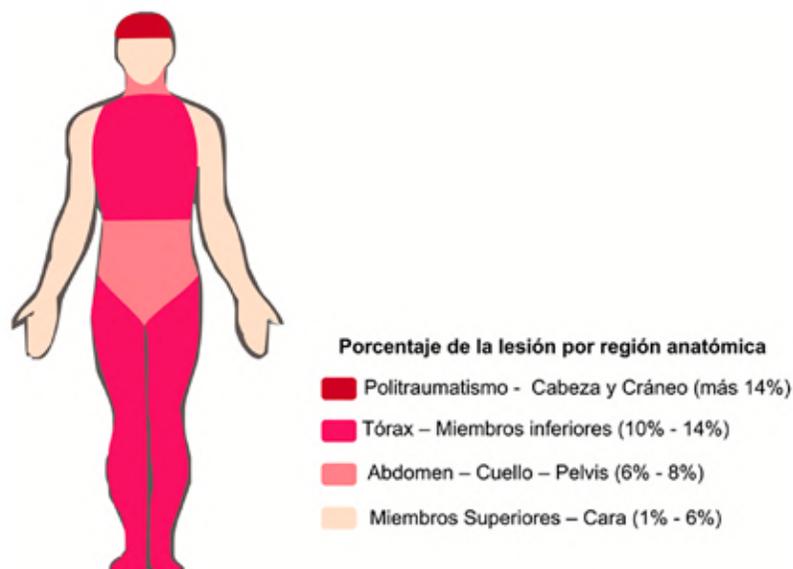
Estudiante	10	1,9	5	2,7	15	2,2
Habitante De La Calle	11	2,1	3	1,6	14	2,0
Ninguna	19	3,7	5	2,7	24	3,4
<b>Comuna/corregimiento</b>						
La Candelaria	167	32,5	50	27,5	217	31,2
Castilla	46	8,9	15	8,2	61	8,8
Laureles Estadio	42	8,2	16	8,8	58	8,3
Aranjuez	36	7,0	12	6,6	48	6,9
Guayabal	39	7,6	9	4,9	48	6,9
Robledo	22	4,3	13	7,1	35	5,0
Belén	24	4,7	7	3,8	31	4,5
Manrique	18	3,5	8	4,4	26	3,7
Doce De Octubre	19	3,7	6	3,3	25	3,6
La América	20	3,9	5	2,7	25	3,6
El Poblado	12	2,3	5	2,7	17	2,4
Santa Cruz	7	1,4	8	4,4	15	2,2
San Javier	11	2,1	4	2,2	15	2,2
Buenos Aires	13	2,5	2	1,1	15	2,2
Popular	9	1,8	5	2,7	14	2,0
Villa Hermosa	7	1,4	4	2,2	11	1,6
San Cristóbal	8	1,6	8	4,4	16	2,3
San Antonio De Prado	6	1,2	5	2,7	11	1,6
Palmitas	4	0,8	0	0,0	4	0,6
Alta vista	4	0,8	0	0,0	4	0,6

\* Diez primeras ocupaciones de peatones muertos en incidente vial.

El diagnóstico topográfico de la lesión indicó que 401 (57,6%) de los peatones muertos sufrieron politraumatismos en sus cuerpos, 231 (33,2%) lesiones en la cabeza y 14 (2,0%) trauma de tórax; las lesiones menos recurrentes fueron en miembros inferiores y cara, con 2 (0,3%) y 1 (0,1%) caso respectivamente (Figura 1). El año de más muerte vial de peatones fue 2015 con 147(21,1%) muertes, el mes agosto con 75 (10,8%) y el día sábado con 111 (15,9%) muertes.

*«En corregimientos, cuatro de los cinco que tiene la ciudad presentaron mortalidad por incidente vial en peatones, el mayor registro fue en San Cristóbal, 16 (2,3%) muertes ...*





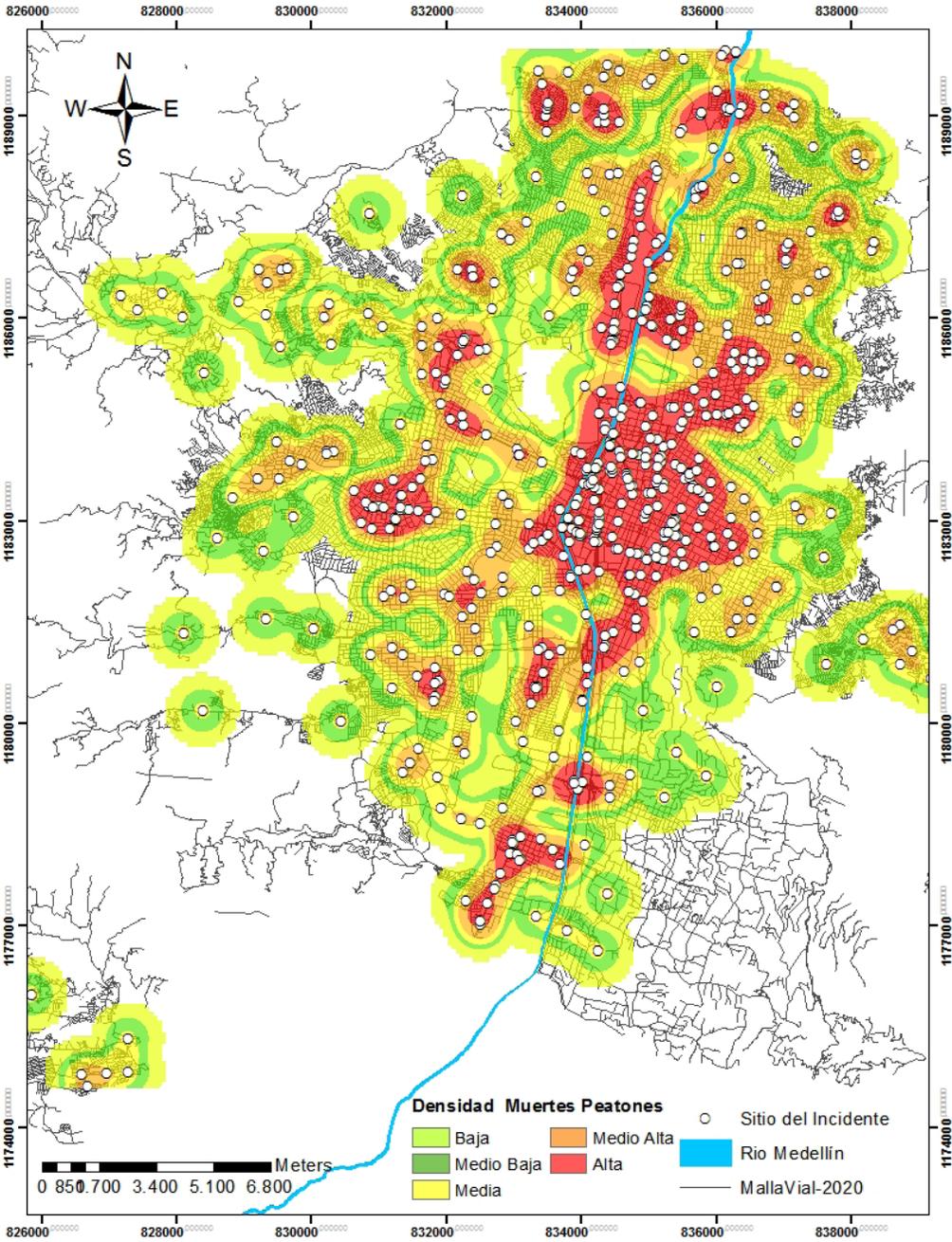
▲ Figura 1. Diagnóstico topográfico de la lesión según región anatómica del peatón lesionado fatalmente en incidente vial, Medellín 2015-2020.

En el quinquenio de estudio se perdieron un total de 14.553 años potenciales de vida por incidente vial en peatones de Medellín, lo que significa un índice de 104 APVP por cada 100.000 habitantes. Respecto al género, los peatones hombres fueron quienes más años dejaron de vivir 9616 APVP en total, más del doble de los APVP en mujeres, quienes aportaron 4172 APVP en la mortalidad vial de peatones. El 2015 fue el año en que los hombres aportaron más APVP 2382 (IAPVP=225 x 100.000 habitantes), mientras el APVP más alto en mujeres se registró en el año 2017, con un total de 805 (IAPVP=65 x 100.000 habitantes). Los años 2015, 2016 y 2017 aportaron el 55% de los APVP del período de estudio, el de menor aporte fue 2020, hecho que puede estar asociado por restricciones en la movilidad debido a la pandemia de COVID-19 (Tabla 2).

**Tabla 2. APVP por muerte de peatones en incidentes viales de Medellín según sexo, 2015-2020.**

AÑO	Hombres		Mujeres		Total	
	APVP	IAPVP	APVP	IAPVP	APVP	IAPVP
2015	2382	224,5	613	51,0	3215	143,4
2016	1736	161,7	766	62,9	2641	116,3
2017	1261	115,8	805	65,2	2153	93,6
2018	1462	132,0	736	58,6	2291	97,9
2019	1581	139,5	774	60,4	2481	103,8
2020	1194	103,2	479	36,7	1771	72,8
Total	9616	145,2	4172	55,6	14.553	104,1

La mayor densidad en la mortalidad vial de peatones se presentó en la comuna 10, La Candelaria, zona centro de la ciudad de Medellín que recibe al día gran volumen de personas que realizan sus desplazamientos a pie. En esta comuna los barrios San Benito, Corazón de Jesús, Candelaria, Chagualo, Colón, Prado, Boston, Guayaquil y Jesús Nazareno presentaron la mayor densidad de muerte vial en peatones (Mapa 1).



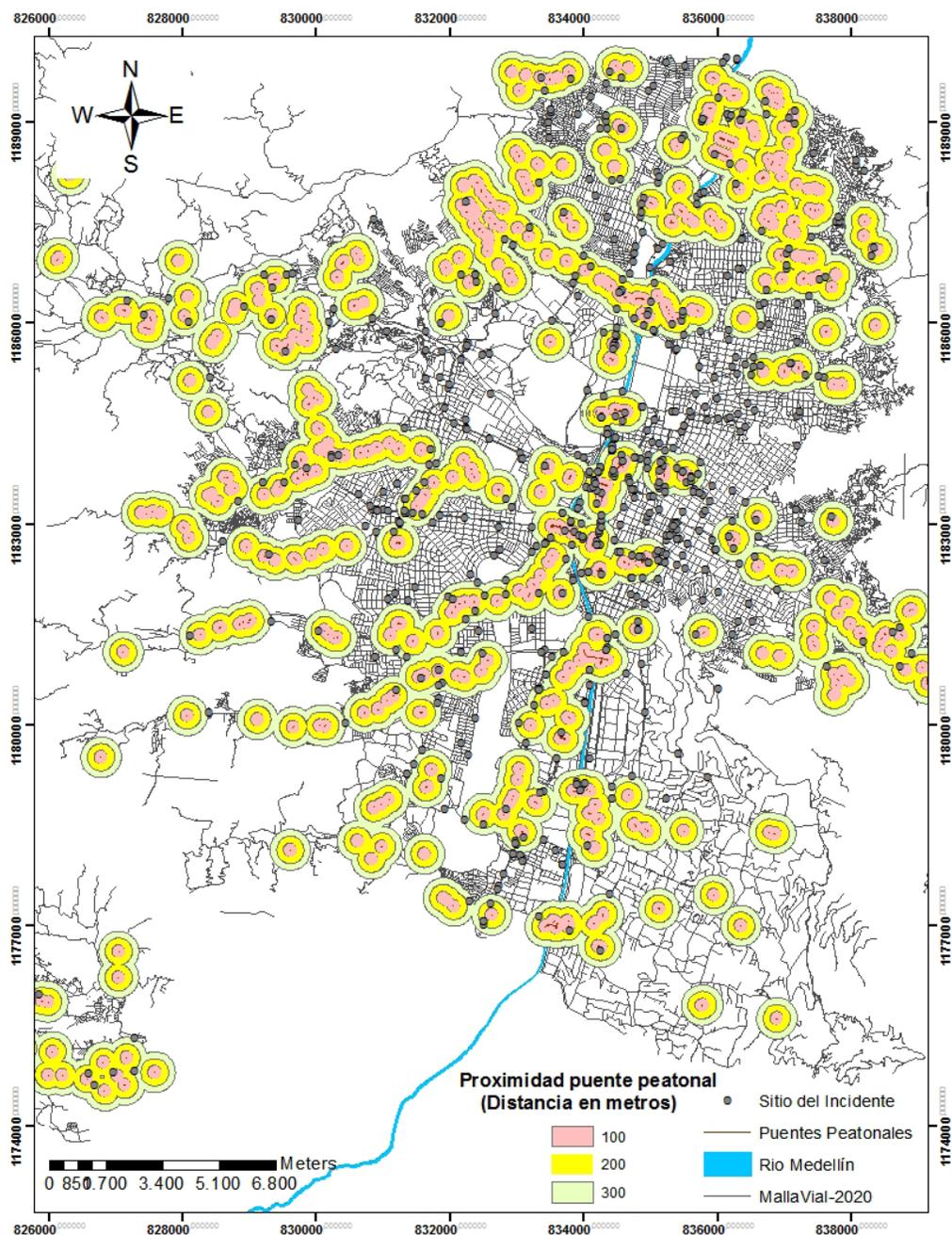
▲ Mapa 1. Densidad de las muertes por incidente vial en peatones del municipio de Medellín, 2015-2020.

Otros barrios con alta densidad en muerte peatonal fueron hacia el norte: Caribe, Castilla y Toscana en la comuna 5 Castilla; al sur, Cristo Rey y Santa Fe de la comuna 15 Guayabal, y al occidente en la comuna 11 Laureles, los barrios Conquistadores, Lorena y Carlos E Restrepo (Mapa 1). Por frecuencia en muerte peatonal la mayor sucedió en vías con alto número de vehículos y que tradicionalmente son mal catalogadas como autopistas o vías “rápidas”, y que carecen de infraestructura vial que proteja la vida de peatones y demás usuarios viales. La carrera 62 entre calles 44 y 67, fue el tramo de vía con mayor mortalidad 34 (4,9%) muertes, seguida de la calle 44 que atraviesa la ciudad de oriente a occidente donde murieron 31 (4,5%) peatones.

La Secretaría de Infraestructura Física de Medellín cuenta con registro de 504 puentes peatonales distribuidos a lo largo y ancho de la zona urbana y rural de la ciudad. De los 696 incidentes fatales en peatones, 400 (57,5%) ocurrieron en un radio de distancia de 300 metros de un puente peatonal, 260 (37,4%) a 200 metros y 100 (14,4%) a 100 metros; el porcentaje restante de incidentes fatales ocurrió fuera del radio de los 300 metros (Mapa 2).



*La Secretaría de Infraestructura Física de Medellín cuenta con registro de 504 puentes peatonales distribuidos a lo largo y ancho de la zona urbana y rural de la ciudad.»*



▲ Mapa 2. Muertes por incidente vial de peatones en zona de influencia de puentes peatonales de Medellín, 2015-2020.

## Discusión

En gran porcentaje del territorio colombiano los incidentes viales son mal catalogados y mal clasificados, ofreciendo una connotación de origen accidental, haciéndolo imprevisible, impredecible e imposible evitar (18); caso contrario al de su origen incidental, por naturaleza prevenible, evitable, y procedente de una incidencia continua que expresa la probabilidad de que un individuo perteneciente a una población en riesgo desarrolle un evento

en relación al tiempo (19). Desde 1961 y de manera continua la OMS ha venido ratificando que “El accidente no es accidental”, y manifiesta su inconformismo sobre el uso errado de la palabra accidente para referirse a los incidentes viales (20). Por tanto, incidente vial refiere una situación que es prevenible (18) y su incidencia podría evitarse a través de intervenciones en salud pública como: promoción de la salud, prevención de la enfermedad, comunicación del riesgo, medidas de protección específicas e implementación de políticas públicas, sectoriales y extrasectoriales (21).

Los hallazgos de este estudio indican que a mayor edad la mortalidad se incrementa, resultado similar al de investigaciones anteriores, donde factores humanos asociados a la edad como lo son reducción de la agudeza visual, pérdida auditiva, reducción en la locomoción y factores de tipo ambiental como puentes peatonales inaccesibles, inexistencia de cruces a nivel de piso accesibles, correcta señalización, invasión del espacio público y el corto intervalo de tiempo dispuesto para cruzar una intersección, son factores de riesgo que combinados con la edad avanzada incrementan el riesgo de sufrir lesiones o fracturas en la cabeza con desenlace fatal (2); situación que confirma el estado de vulnerabilidad de los peatones en la vía, hecho que está documentado en la literatura científica y en el modelo de sistema seguro como fragilidad humana, escenario que hace que en estos grupos etarios la mortalidad no sea solo el resultado de una incidencia superior, sino de una mayor letalidad, comparado con los demás grupos poblacionales (2,22,23). Así, este estudio ratifica lo enunciado en otras investigaciones, donde se sugiere que los peatones adultos tienen lesiones de mayor gravedad, y en caso de atención hospitalaria requieren mayores períodos de hospitalización que peatones jóvenes (2,22).

En concordancia con lo evidenciado a nivel local e internacional sobre mortalidad por incidente vial, los resultados de este estudio señalaron superioridad en muerte vial de peatones hombres respecto a las mujeres, aportando estos el 74% de las muertes y el 66% de los APVP respecto al total; cifras similares a lo develado por la OMS para el mundo, y por Gallego et al para Ecuador, donde peatones hombres murieron más y aportaron el 64% de APVP (23); cifras también similares para el caso de Colombia, donde en el año 2020 la Agencia Nacional de Seguridad Vial señaló que los hombres del país murieron mayoritariamente comparado con las mujeres, y aportaron en promedio el 80% de la mortalidad prematura por incidente vial (11).

*«Así, este estudio ratifica lo enunciado en otras investigaciones, donde se sugiere que los peatones adultos tienen lesiones de mayor gravedad, y en caso de atención hospitalaria requieren ...*



Los politraumatismos y traumatismos cráneo-encefálicos son una de las principales lesiones en los peatones atropellados (24). Se ha demostrado que las lesiones de cabeza y cuello sufridas por los peatones al momento del incidente representan casi el 60% de todas las lesiones (24). Otro resultado relevante es la frecuencia de politraumatismos en el diagnóstico topográfico de la lesión, donde el 58% de los peatones fallecidos en Medellín lo sufrieron, situación que no es distante de la encontrada en otras investigaciones, donde para el caso particular de Chile se describió que las principales causas de decesos asociadas a incidente vial se vinculaban en 47% de los casos a traumatismos múltiples, seguido por traumatismos intracraneales con un 28%, lesiones que en su conjunto explican el 75% de las muertes por incidente vial (25).

Otro resultado destacable por su magnitud es la pérdida de años potenciales de vida de peatones en edad económicamente activa 15 a 64 años, los cuales dejaron de vivir 10.500 años, dato que pone de manifiesto la pérdida de mano de obra para el aparato productivo de la ciudad y la disminución en ingresos generados, sin incluir pérdidas sociales y familiares (26,27). También hay un costo por la pérdida de capital humano de jóvenes y adultos que no completaron su ciclo académico, dejando inconclusa la creación de conocimiento o generación empresarial (26,27), por eso el impacto de la muerte vial para la sociedad y la esperanza de vida es alto. El costo económico que produjo la incidentalidad vial en Medellín a 2019 fue estimado en COP\$ 922.030 millones, cifra muy alta y escandalosa para una problemática que es prevenible (28).

Las calles y aceras de las ciudades sirven para muchas cosas, parte del espacio destinado a los peatones tiene múltiples usos que limitan el tránsito de sus ciudadanos, convirtiendo el caminar de centros urbanos en una actividad insegura y peligrosa (1,2,29). La invasión del espacio público por parte de vendedores ambulantes, mendigos, actividades ilegales y la presencia de materiales de construcción, o vehículos mal parqueados bloquean y constriñen el tránsito de los peatones (1), lo que hace que las personas

deban de transitar por la misma vía que circulan vehículos automotores, incrementando así la probabilidad de lesionarse o morir en un incidente vial (2,29). Así lo confirman las cifras de América Latina, donde el segmento con mayor riesgo de sufrir lesiones o fallecer en incidente vial se presenta en peatones con 23% del total de las muertes viales de la región (5). La rápida urbanización, la alta mortalidad vial y la ciudad pensada para el automóvil como eje de desarrollo hicieron que las ciudades se replantearan y comenzaran a desarrollarse como ciudades caminables, accesibles y universales, dando prioridad a peatones y modos no motorizados de movilidad (1). Estas transformaciones suelen ser atravesadas por determinantes sociales de la salud, que al ser intervenidos se espera redunden notoriamente en ambientes sanos, reducción del riesgo e incremento en la esperanza de vida.

Este estudio evidencia las desigualdades e inequidades al movernos, como lo evidenciaron en México, donde el nivel y formas de urbanización podrían explicar las diferencias en la mortalidad según usuario vial (1,4). La relación entre las conductas de los peatones y las características del entorno son un factor indispensable para determinar la usabilidad de la infraestructura urbana, especialmente puentes peatonales, los motivos de su uso o desuso están directamente relacionado con la capacidad de los peatones para cruzarlos (4). A la fecha son nulos o escasos los estudios que evalúen la accesibilidad, la vulnerabilidad y la exclusión social que estas infraestructuras pueden representar para personas con discapacidad, movilidad reducida, adultos mayores, mujeres en embarazo, niños y niñas (4). Por tanto modificar la arquitectura urbana reduce el riesgo de muerte en peatones y demás usuarios viales, entre otras razones, porque los cambios en el entorno mejoran conductas y posibilitan una transformación cultural (1,29).

Medellín en el plan de Movilidad 2014-2020 propuso acciones y metas locales para reducción de muerte vial, se identifican aspectos relacionados con la movilidad de la ciudad tales como: saturación vehicular de la red vial, poca integración en modos de transporte, alto índice de incidentes viales y ausencia del componente de movilidad peatonal en la planificación vial, evidenciando situación crítica en el centro de la ciudad, la cual muestra alto flujo vehicular e invasión del espacio destinado al tránsito de peatones (30); contexto congruente con los análisis geográficos realizados, donde los sitios de mayor densidad en muerte peatonal son aquellos con alto flujo vehicular, donde se desarrollan altas velocidades, o hay mayor invasión del espacio público, señalando estas zonas o tramos de vía como entornos que hacen

del caminar un riesgo inminente. El hallazgo sugiere que sitios de mayor muerte vial están plenamente identificados, falta intervención, modificación del entorno y educación vial para todos los actores.

En conclusión, peatones hombres presentaron las tasas de APVP más altas del período y son quienes más mueren en vías de Medellín. Lesiones en cabeza y cráneo son las más fatales, especialmente si son adultos mayores quienes las sufren y son estos quienes tienen mayor riesgo de muerte al caminar, pues factores personales (género, edad, limitaciones físicas) y ambientales (señalización, tiempo para cruzar, velocidad, accesibilidad e invasión del espacio público) afectan las decisiones de los peatones, ya que su comportamiento vial está guiado por el entorno y experiencias pasadas, haciendo que estos se vean obligados a desarrollar comportamientos de alto riesgo que parecen comunes en este tipo de usuarios. La pérdida de fuerza laboral y económica es alta para la ciudad, pero la social y familiar es incalculable. Los resultados ayudan a entidades, responsables políticos y autoridades a diseñar intervenciones que mejoren la caminabilidad de la ciudad a través del desarrollo de infraestructura y programas educativos que transformen los centros urbanos en ciudades caminables, accesibles y universales para todos sus habitantes.

**Fuentes de financiación:** Este proyecto no recibió financiación para su ejecución.

**Conflictos de intereses:** Ninguno declarado por el autor.

**Correspondencia electrónica:** ealberto.salazar@udea.edu.co

## Referencias

1. Debnath M, Hasanat S, Hamim O, Hoque M, McIlroy R, Plant K, Stanton N. An investigation of urban pedestrian behaviour in Bangladesh using the Perceptual Cycle Model. *Safety Science*.2021;138:1-11.
2. Rod J, Oviedo O, Senserrick T, King M. Older adult pedestrian trauma: a systematic review, meta-analysis, and grade assessment of injury health outcomes from an aggregate study sample of 1 million pedestrians. *Accident Analysis & Prevention*. 2021; 152:2-18.
3. Cadena C, Ospina E. Perspectivas de la movilidad urbana en Colombia 2018-2050. En: Gehring H, Pérez C, editores. *Colombia en su ruta, recorriendo el camino hacia 2050*. Bogotá: Fundación Konrad Adenauer, 2019. Capítulo III. Ciudades Sostenibles y Habitables: 181-210.
4. Andrade S, Chaparro V, Martínez E, Pérez F. Evaluación de puentes peatonales de la ciudad de Chihuahua, México: Un estudio descriptivo sobre caminabilidad y accesibilidad universal. *PLANEO*.2020;90:1-13.
5. World Health Organization. *Global Status Report on Road Safety 2018*. Geneva: OMS; 2018.

6. 3a Conferencia Global de Seguridad Vial. Declaración Estocolmo. Estocolmo: Memorias, febrero 2020.
7. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Forensis 2019 Versión Web. Bogotá D.C: Imprenta Nacional; 2019; Serie de Informes Técnicos.
8. Cifras de incidentalidad Diaria - Secretaría de Movilidad de Medellín [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medellin.gov.co/movilidad/cifras-estudios/viewcategory/3902-cifras-de-incidentalidad-diaría>
9. Gutiérrez F. Decreto 261 de abril 2019, que adopta el enfoque Visión Cero. Medellín: La Alcaldía, 2019.
10. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses . Registro nacional de desaparecidos [Internet] [Consultado 2021 Abr 10] Disponible en: <https://www.medicinalegal.gov.co/documents/20143/40466/10.+Cartilla-Registro+Nacional+de+Desaparecidos.pdf>.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, Agencia Nacional de Seguridad Vial. Anuario Nacional de siniestralidad vial Colombia 2019. Bogotá:MSPS-ANSV;2020.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud: Años de Vida Potencial Perdidos en los accidentes de transporte terrestre en Colombia, 2005 -2013. Bogotá: MSPS;2016.
13. Vargas J, Horfan D. Proceso de geocodificación de direcciones en la ciudad de Medellín, una técnica determinística de georreferenciación de direcciones. Ingenierías USBMed 2013; 4 (1): 6-21.
14. Densidad kernel—Ayuda | ArcGIS for Desktop [Internet]. [citado 12 de abril de 2021]. Disponible en: <https://desktop.arcgis.com/es/arcmap/10.3/tools/spatial-analyst-toolbox/kernel-density.htm>
15. Alonso D. Cómo generar un buffer con QGIS [Internet]. MappingGIS. 2021 [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://mappinggis.com/2021/02/como-generar-un-buffer-con-qgis/>
16. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá DC: El Ministerio; 1990.
17. Colombia. Constitución Política. Artículo 15 Respeto, libertad y demás garantías consagradas en cuanto a la recolección, tratamiento y circulación de datos. Bogotá DC: El Congreso; 1991.
18. Marroquín L, Grisales H. Muertes por incidentes viales en (Antioquia) (2012-2016). Rev. Fac. Nal. Salud Pública. 2019;37(3):86-97.
19. Rothman K, Greenland S, Lash T. Modern Epidemiology. 3a ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
20. Tabasso C. Paradigmas, teorías y modelos de la seguridad y la inseguridad vial [Internet]. [Consultado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: [http://www.institutoivia.com/doc/tabasso\\_124.pdf](http://www.institutoivia.com/doc/tabasso_124.pdf).
21. Rojas M, Borrero Y, Cáceres F. Lista de causas de muerte potencialmente evitables en la niñez: una propuesta para Colombia. Cadernos de Saúde Pública. 2020; 36 (9):1-18.
22. Lardelli P. La prevención de la lesividad por tráfico en ancianos desde la Atención Primaria de Salud. Soc. Esp. Med. Rural Gen.2019: 505-506.
23. Gallegos A, Portalanza A, Samaniego C, Salazar P, García A. Mortalidad y Años de Vida Potencialmente Perdidos por Accidentes de Tránsito en Ecuador. CienciAmérica. 2018;7(1):11–21.

24. Arregui C, Rebollo M, Sanchez D, Velazquez J, Alvarez T. Biomecánica y mecanismo de producción del traumatismo craneo-encefálico en el peatón atropellado. Evaluación de la normativa actual en la automoción. *Neurocirugía*.2016;28(1):41-46.
25. Comisión Económica para América Latina y el Caribe CEPAL. Seguridad vial y salud pública: Costos de atención y rehabilitación de heridos en Chile, Colombia y Perú [Internet] [Consultado 2021 Feb 18]. Disponible en: [https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/36192/FAL-311-WEB\\_es.pdf](https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/36192/FAL-311-WEB_es.pdf).
26. Universidad del Norte. El potencial económico que se pierde por los casos de suicidio [Internet] [Consultado 2021 Abr 10] Disponible en: <https://www.uninorte.edu.co/documents/71261/0/El+potencial+econ%C3%B3mico+que+se+pierde+por+los+casos+de+suicidio/690e8f87-6c69-4246-b216-403a71a09ec3?version=1.0>.
27. Porras S, Grisales H. Años potenciales de vida perdidos por incidentes viales de motociclistas, Medellín, 2009-2012: un análisis espacial por sitio de la ocurrencia. *Revista Médica de Risaralda*. 2017; 23 (1): 22-29.
28. Noriega L, Cardona M, Cabrera G. Morbi-Mortalidad por incidente vial en el Aburrá-Antioquia, Colombia 2000-2018 [Trabajo de grado Profesional en Gerencia de Sistemas de Información en Salud] Medellín: Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública; 2020.
29. Zareharofteh F, Hidarnia A, Morowatisharifabad M, Eslami M. Unsafe behaviours in Iranian adult pedestrians. *Journal of Transport & Health*.2021;21:1-8.
30. Secretaría de Movilidad de Medellín, Alcaldía de Medellín. Plan de Desarrollo Medellín Futuro 2020-2023 [Internet] Medellín: Alcaldía de Medellín; 2014. [Consultado 2021 Feb 18]. Disponible en: [https://www.medellin.gov.co/movilidad/documents/plan\\_movilidad\\_segura\\_medellin\\_2014\\_2020.pdf](https://www.medellin.gov.co/movilidad/documents/plan_movilidad_segura_medellin_2014_2020.pdf).

## *Dirofilaria immitis* en caninos del medio Sinú: un posible riesgo para la salud pública

### *Dirofilaria immitis* in canines of middle Sinú: a potential risk for public health

---

Cesar Betancur-Hurtado <sup>a</sup>, Alfonso Calderón-Rangel <sup>b</sup>,  
Patricia Jaramillo Mejía <sup>c</sup>

---

- a. Profesor Titular. Departamento de Ciencias Pecuarias, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Grupo de Investigación en Biotecnología (GRU-BIODEQ). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7617-2202>
- b. Profesor Titular. Departamento de Ciencias Pecuarias, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Grupo de Investigación en Producción Animal Tropical (GIPAT). (GIPAT). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6503-8323>
- c. Especialista. Ejercicio particular de clínica veterinaria especializada en mascotas.

DOI: 10.22517/25395203.24697

#### Resumen

**Introducción:** *Dirofilaria immitis* es un parásito de distribución mundial, en caninos produce la dirofilariosis cardiopulmonar progresiva, afección localizada en las arterias pulmonares y el ventrículo derecho, que induce a daño endotelial y neumonitis. El parásito es transmitido por la picadura de mosquitos a caninos y a otras especies, inclusive a humanos que habitan zonas endémicas, constituyéndose en una zoonosis. En Colombia *D. immitis* ha sido reportada en diferentes regiones de Colombia.

**Objetivo:** Determinar anticuerpos contra *D. immitis* en caninos de Cere-té, Ciénaga de Oro y San Carlos, municipios del Medio Sinú (Córdoba).

**Materiales y métodos:** Mediante un estudio descriptivo de corte tras-versal y un muestreo estratificado, se tomaron 105 muestras de sangre en caninos de las áreas urbanas de estos municipios; la determinación de an-tígenos de *D. immitis*, se realizó mediante un inmunoensayo enzimático. Se usó estadística descriptiva y se empleó Chi-cuadrado para determinar si hubo diferencias significativas con respecto a la seropositividad y las varia-bles evaluadas (edad, raza y procedencia).

**Resultados:** La seroprevalencia fue del 5.7% y los anticuerpos se de-lectaron en todos los municipios evaluados. No se encontraron diferencias estadísticas entre seropositividad por municipio, edad, raza, sexo.

**Conclusiones:** La presencia de anticuerpos circulantes de *D immitis* en huéspedes caninos junto con las condiciones agroecológicas del medio Sinú, posibilita la presencia de vectores mosquitos involucrados en la transmisión de la enfermedad, lo cual representa un riesgo potencial para la salud pública donde los humanos pueden actuar como huéspedes aberrantes.

**Palabras clave:** Anticuerpos, antígenos, dípteros, epidemiología, nematodos, zoonosis (Fuente: DeCS).

### Abstract

**Introduction:** *Dirofilaria immitis*, is a worldwide distribution parasite that causes progressive cardiopulmonary disease in dogs, which is located in the pulmonary arteries and right ventricle and produces endothelial injury and pneumonia. The parasite is transmitted by mosquito bites to canines, but it may be found in a variety of mammals, including humans living in endemic areas, which turns it into a zoonosis. The infection has been reported in different Colombian regions.

**Objective:** To determine antibodies against *D. immitis* in dogs of Cereté, Ciénaga de Oro, and San Carlos, municipalities of middle Sinú (Córdoba).

**Materials and methods:** Blood samples of 105 crossbreed dogs were collected from the urban areas of these municipalities in order to conduct a descriptive cross-sectional study and stratified sampling. Antibody to *Dirofilaria immitis* was measured through the implementation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Descriptive analysis and Chi-square were used to determine whether there were significant differences with respect to *D. immitis* seropositivity and the parameters investigated (age, race and geographic region of origin).

**Results:** The seroprevalence to *D. immitis* was 5.7%, and the antibodies were detected in the municipalities evaluated. No statistically significant differences were observed between the seropositivity of different age groups, races, sexes, and municipalities.

**Conclusions:** The presence of circulating antibodies of *D. immitis* in dogs together with the agroecological conditions of middle Sinú, allows the presence of mosquito vectors involved in the transmission of the disease, which may represent a potential public health risk in where humans can act as aberrant hosts.

**Keywords:** Antibodies, antigens, diptera, epidemiology, nematodes, zoonoses (Source: DeCS).

## Introducción

El objetivo de este estudio fue determinar anticuerpos contra *D. immitis* en caninos de tres municipios del Medio Sinú (Cerete, Ciénaga de Oro y San Carlos) en Córdoba, Colombia. *Dirofilaria immitis* es un parásito que en caninos produce la dirofilariosis cardiopulmonar progresiva, afección localizada en las arterias pulmonares y el ventrículo derecho que induce daño endotelial y neumonitis (1). El parásito es transmitido por la picadura de mosquitos (vectores) a caninos y otras especies como: *Vulpes vulpes* o zorros rojos (2), *Canis latrans* o coyotes (3), *Canis aureus* o chacales (4); *Canis aureus* o chavales dorados (5), *Felis catus* o gato doméstico, *Felis silvestris* o gato salvaje, *Ailurus fulgens* o pandas rojos, *Ursidae* u osos, *Otariinae* o león marino, primates (6) y humanos, constituyéndose en una zoonosis (7).

Como vectores de *D. immitis* se encuentran mosquitos de los géneros *Aedes*, *Culex* (8), *Anopheles* (9), *Culiseta* (10), *Mansonia*, *Coquillettidia* y *Psorophora* (11), *Myzorrhynchus*, *Armigeres* y *Taeniothyncus* (11). Actualmente, *Aedes koreicus*, es una especie invasora en Europa y es probable que sea un vector competente de *D. immitis* (13).

La dirofilariosis es de distribución mundial, excepto en las regiones polares, la mayor frecuencia se presenta en regiones tropicales y subtropicales donde la temperatura, la humedad y la vegetación son factores para una mayor densidad de vectores y con la presencia de los hospederos, el parásito completa su ciclo biológico (14). En Grecia se demostró que la dinámica poblacional de los mosquitos desempeña un papel importante en la distribución de *D. immitis* (15).

Los humanos tienen una alta probabilidad de infectarse cuando habitan zonas endémicas (16), suelen ser asintomáticos y las lesiones se descubren por exámenes radiológicos al sospecharse una masa maligna en tórax (17;18), o casos de ubicación inusual como en la arteria espermática (19), en nódulos hepáticos (20), a nivel intraocular (21), escrotal (22) o en el globo ocular (23).

En Colombia, *D. immitis* ha sido reportada en diferentes regiones de Colombia, anticuerpos contra *D. immitis* se detectaron en una comunidad indígena tikuna en el Amazonas, Colombia (24). En Bucaramanga, se reportó



*El objetivo de este estudio fue determinar anticuerpos contra D. immitis en caninos de tres municipios del Medio Sinú (Cerete, Ciénaga de Oro y San Carlos) en Córdoba, Colombia.»*

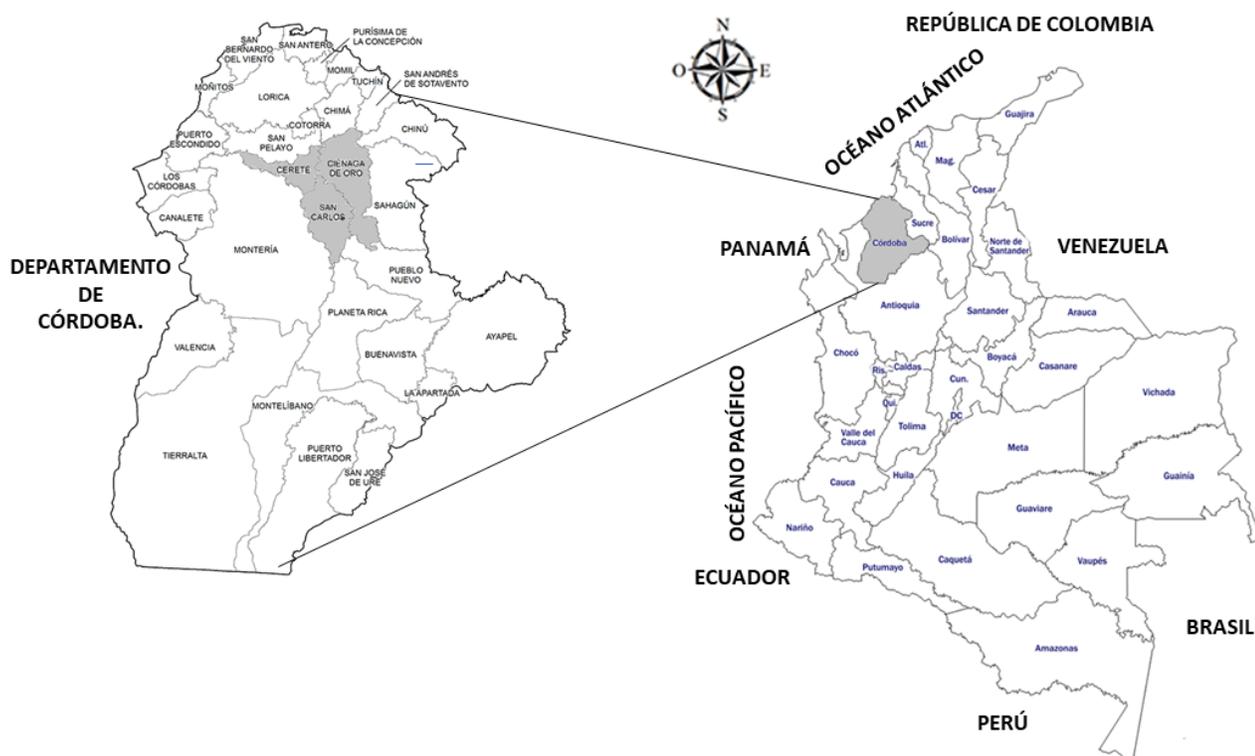
una seropositividad a *D. immitis* en humanos y caninos de una misma zona (25); también se han descrito casos de dirofilariosis pulmonar humana (26). El parásito se ha encontrado igualmente en ciudades de gran altura y clima frío (27). Por pruebas serológicas (28;29;30), reporte de casos (31), técnicas moleculares (32), combinación de serología y pruebas moleculares (25;32) estos resultados pueden confirmar la adaptabilidad de los vectores a diferentes condiciones ambientales (33).

## Materiales y métodos

**Tipo de estudio:** Estudio descriptivo de corte trasversal.

**Área de estudio:** Área urbana de los municipios de Cereté, Ciénaga de Oro y San Carlos, municipios ubicados en la región geográfica del Medio Sinú (Figura 1).

**Figura 1.** Ubicación de los municipios de Cereté, Ciénaga de Oro y San Carlos, subregión del Medio Sinú en Córdoba, Colombia, donde se determinó anticuerpos contra *D. immitis* en caninos.



**Tamaño de la muestra:** El tamaño de la muestra fue de 105 caninos de diferentes edades, según los datos de vacunación canina de estas áreas urbanas que fue de 14.393 caninos. Se hizo un muestreo estratificado con asignación proporcional en cada municipio según la tabla 1.

**Tabla 1.** Determinación de los caninos de acuerdo a un muestreo estratificado con asignación proporcional por municipio.

Municipio	Población censada	Porcentaje	Número de muestras
Cereté	8729	61	64
Ciénaga de Oro	3938	27	28
San Carlos	1726	12	13
<b>Total</b>	<b>14393</b>	<b>100</b>	<b>105</b>

**Toma de las muestras:** Previa desinfección del área del antebrazo y por venopunción de la vena cefálica o safena, se tomó una muestra de sangre de 5 ml en un tubo vacutainer sin anticoagulante al vacío (tapa roja); cada muestra se rotuló con la respectiva identificación del animal y se conservó en refrigeración entre 4°C y 8°C en una nevera de icopor, hasta llevarlo al laboratorio de la Clínica Julio E. Cuervo de la Universidad de Córdoba, sede Berástegui, donde se obtuvo el suero por centrifugación a 3500 rpm durante 5 minutos, el cual se conservó en congelación (-70oC) en tubos eppendorf hasta su procesamiento.

**Procesamiento de las muestras:** Se uso el kit comercial Prueba SNA-PMR, inmunoensayo enzimático para la detección semicuantitativa de antígeno *D. immitis* canina en suero, plasma, o sangre total de caninos y felinos. La sensibilidad de la prueba es del 98%, la especificidad del 100% (LC del 85, 96 al 100%) y un valor de Kappa del 0.98%. Esta tecnología permite que el conjugado y la muestra se mezclen y luego esta mezcla sea añadida al dispositivo que se activa liberando los reactivos almacenados dentro del dispositivo; la interpretación de los resultados se hizo por la visualización de los colores en la ventanilla y para la interpretación se siguieron las instrucciones del fabricante.

**Análisis estadístico:** Se elaboró una base de datos en formato Excel, donde se consignó información de las variables de los caninos evaluados y los resultados obtenidos en el laboratorio. Se usó Chi-cuadrado con el objeto de determinar si las variables edad, raza y procedencia presentaron relación con la seropositividad para antígeno *D. immitis*; se usó estadística descriptiva mediante el software SAS.

## Resultados

La seroprevalencia determinada para el antígeno *D. immitis* en los 105 caninos de las áreas urbanas de Cereté, Ciénaga de Oro y San Carlos (Córdoba) fue del 5.7% (6/105). En cada uno de los municipios evaluados (Tabla 2), se determinó la presencia de antígenos de *D. immitis*; y por la prueba de Chi-cuadrado (valor=3.159;  $p=0.790$ ) se demostró que no hay diferencias estadísticas ( $P>0.05$ ) entre la seropositividad y los municipios evaluados.

**Tabla 2.** Seroprevalencia por municipio de caninos evaluados en la región del Medio Sinú.

Localidad	Caninos evaluados		Seropositivos		Seronegativos	
	n	%	n	%	n	%
Cereté	64	60.95	2	1.90	62	59.1
Ciénaga de Oro	28	26.67	2	1.90	26	24.76
San Carlos	13	12.38	2	1.90	11	10.44
Total	105	100	6	5.70	99	94.30

En la tabla 3, se presenta la seroprevalencia por edad, mediante la prueba del Chi-cuadrado se establece que no hay diferencias estadísticas ( $P>0.05$ ) entre la seropositividad y la edad (valor=1.286;  $p=0.733$ ).

**Tabla 3.** Seroprevalencia por edad de caninos evaluados en la región del Medio Sinú.

Edad (años)	Caninos evaluados		Seropositivos		Seronegativos	
	n	%	n	%	n	%
1 - 2	55	52.30	3	2.85	52	49.50
3 - 4	22	20.90	2	1.90	20	19.00
5 - 6	15	14.20	1	0.95	14	13.30
> 7	13	12.30	0	0	13	12.40
Total	105	100	6	5.70	99	94.20

La mayor población evaluada correspondió a caninos de raza criolla o mestizos, donde se obtuvo que por cada canino de raza pura se muestrearon tres caninos de raza criolla o mestizo (Tabla 4); a pesar de esta proporción, no se encontraron diferencias estadísticas por Chi-cuadrado (valor=0.403;  $p=0.525$ ) ( $P>0.05$ ) para esta variable.

*«Esta tecnología permite que el conjugado y la muestra se mezclen y luego esta mezcla sea añadida al dispositivo activa liberando los reactivos ...»*



**Tabla 4.** Seroprevalencia por raza de caninos evaluados en la región del Medio Sinú.

Raza	Caninos evaluados		Seropositivos		Seronegativos	
	n	%	n	%	n	%
Razas mestizas	80	76.10	6	5.7	74	70.40
Razas puras	25	23.80	0	0.0	25	23.80
Total	105	100	6	5.70	99	94.20

En relación al sexo, el número de machos fue ligeramente superior al de las hembras; igualmente, por el Chi-cuadrado (valor=0.071; p=0.790) no se observaron diferencias estadísticas ( $P>0.05$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Seroprevalencia por sexo de caninos evaluados en la región del Medio Sinú.

Raza	Caninos evaluados		Seropositivos		Seronegativos	
	n	%	n	%	n	%
Machos	58	55.20	6	5.7	74	70.30
Hembras	47	44.70	0	0.0	25	23.75
Total	105	100	6	5.70	99	94.20

## Discusión

Se determinó una seroprevalencia al antígeno *D. immitis* del 5.7% en tres áreas urbanas de Cereté, Ciénaga de Oro y San Carlos (Córdoba), municipios ubicados en la región del Medio Sinú, donde predomina el clima subhúmedo y húmedo tropical con una precipitación mensual que oscila entre 110 y 182 mm (34); los climas tropicales húmedos y subhúmedos son propicios para la presencia de vectores (garrapatas y mosquitos) que pueden transmitir enfermedades (35). Se ha determinado que la humedad y la vegetación favorecen el desarrollo de los mosquitos (36).

En un estudio reciente comparativo entre Medellín, Barranquilla y Cartagena, la seroprevalencia fue del 0% en Medellín y del 3% en las ciudades del Caribe colombiano, donde predomina el clima húmedo tropical (29). Previamente, en el Valle de Aburrá se reportó una seroprevalencia del 0.35% y se concluyó que en Medellín y en el Valle de Aburrá, la *D. immitis* no es una enfermedad endémica (28). Un caso clínico de un Pastor Alemán de tres años, nacido en Medellín y trasladado desde los cinco meses hacia la isla San Andrés, generó dudas sobre si este archipiélago es una zona endémica (31).

Por otro lado, un estudio realizado en Girardot, Cundinamarca, con clima seco tropical, en los caninos urbanos no vagabundos no se diagnosticó cardiopatías compatibles con *D. immitis* (27), dado que los tratamientos profilácticos y la oportuna atención veterinaria pueden disminuir la exposición a patógenos transmitidos por vectores en áreas endémicas (37). Igualmente, otras investigaciones han establecido que se han encontrado diferencias significativas entre caninos vagabundos y no vagabundos (38). Así mismo, un estudio comparativo entre regiones concluyó que en Colombia no se han observado diferencias significativas entre la prevalencia y las diferentes regiones geográficas (39), pero la costumbre canina de deambular por las calles, hizo que se establecieran diferencias significativas (40). En caninos de albergue de áreas metropolitanas de Bucaramanga, se determinó una prevalencia del 6.3% en frotis de sangre y del 0.5% con una prueba inmunocromatográfica (30). Finalmente, otro estudio en la misma ciudad, determinó una seroprevalencia 6,71% en humanos que convivían con caninos, donde la seroprevalencia fue del 5.12% (25).

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticas entre la seropositividad por municipio (Cereté, Ciénaga de Oro y San Carlos), municipios colindantes de la región del Medio Sinú, en donde los caninos tienen la misma probabilidad de infectarse ya que la región ofrece condiciones ambientales favorables para la presencia de vectores. Sin embargo, se ha reportado la captura de mosquitos de los géneros *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Culiseta*, *Mansonia*, *Coquillettidia*, *Psorophora*, *Myzorrhynchus*, *Armigeres* y *Taeniothyncus* en el Medio y Bajo Sinú (40;41;42;43); aunque no se han adelantado estudios para evidenciar infección de *D. immitis* en estas regiones.

La correlación entre la variable independiente seropositividad y las variables dependientes: raza, sexo y edad no determinaron diferencias estadísticas, lo que indica que caninos de ambos sexos, de cualquier raza y edad y que habiten las zonas urbanas donde se implementó el estudio, tienen la misma probabilidad de infectarse. Resultados muy similares para edad y el sexo han sido reportados en caninos en Irán y otros lugares (44), (45). Se han encontrado diferencias significativas entre caninos puros y mestizos, pero estas diferencias pueden ser debidas a tratamientos profilácticos y la oportuna atención veterinaria (46).

El hábitat de los humanos en los municipios del medio Sinú, junto con la detección de anticuerpos circulantes en caninos de *D. immitis*, las condicio-

nes agroecológicas de esta región, la presencia de mosquitos y hospederos, puede hacer que los humanos sean expuestos a la transmisión de patógenos y ser un riesgo para la salud pública; por lo cual se hace necesario implementar medidas de prevención y control de vectores.

### **Financiación:**

La investigación fue autofinanciada.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Correspondencia electrónica: [acalderonr@correo.unicordoba.edu.co](mailto:acalderonr@correo.unicordoba.edu.co)

### **Bibliografía**

1. Theis JH. Public health aspects of dirofilariasis in the United States. *Vet Parasitol.* 2005; 24;133(2-3):157-180.
2. GF, Kick TJ, Andrews RD. *Dirofilaria immitis* in red foxes in Illinois. *Journal of Wildlife Diseases* 1980;16(2):229-232.
3. Hernández CN, Pineda LRF. Primer registro de *Dirofilaria immitis* (Spirurida: onchocercidae) en coyotes de México. *Acta Zool Mex* 2012;28(3):659-662.
4. Heidari Z, Kia EB, Arzamani K, Sharifdini M, Mobedi I, Zarei Z, Kamranrashani B. Morphological and molecular identification of *Dirofilaria immitis* from Jackal (*Canis aureus*) in North Khorasan, northeast Iran. *J Vector Borne Dis.* 2015;52(4):329-333.
5. Ionică AM, Matei IA, D'Amico G, Daskalaki AA, Juránková J, Ionescu DT, Mihalca AD, Modrý D, Gherman CM. Role of golden jackals (*Canis aureus*) as natural reservoirs of *Dirofilaria* spp. in Romania. *Parasit Vectors.* 2016;28; 9:240 DOI: 10.1186/s13071-016-1524-3
6. Gamble KC, Fried JJ, Rubin GJ. Presumptive dirofilariasis in a pale-headed saki monkey (*Pithecia pithecia*). *J Zoo Wildl Med* 1998; 29:50-54.
7. Malik D, Amaraneni A, Singh S, Roach R. Man's best friend: How humans can develop *Dirofilaria immitis* infections. *IDCases.* 2016 24; 4:43-45.
8. Miranda ML, Reyes DF, Nuñez OL, Hernández GJ. Determinación de dirofilariasis en Xochimilco. *Rev AMMVEPE* 2000; 11:12-15.
9. Mendes SM, Silva PS, Lourenço de Oliveira R. Vector competence of *Culex quinquefasciatus* say from different regions of Brazil to *Dirofilaria immitis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95:769-775.
10. Theis JH, Kovaltchouk JG, Fujioka KK, Saviskas B. Vector competence of two species of mosquitoes (Diptera: Culicidae) from southern California for *Dirofilaria immitis* (Filariidea: Onchocercidae). *J Med Entomol* 2000; 37:295-297.
11. Serrão ML, Labarthe N, Lourenço-de-Oliveira R. Vectorial competence of *Aedes aegypti* (Linnaeus 1762) Rio de Janeiro strain, to *Dirofilaria immitis* (Leidy 1856). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001;96(5) 593-598.
12. Pérez G, Rosa A, Ribicich M, Meyer P, Welch E, Casalonga O, Reino P. *Dirofilariasis* canina (Resumen). Parte II. *Rev Med Vet* 1999; 76:228-240.
13. Montarsi F, Ciocchetta S, Devine G, Ravagnan S, Mutinelli F, Frangipane di Regalbono A, Otranto D, Capelli G. Development of *Dirofilaria immitis* within the mosquito *Aedes* (*Finlaya*) *koreicus*, a new invasive species for Europe. *Parasit Vectors.* 2015;3(8):177. DOI: 10.1186/s1307

14. Nguyen C, Koh WL, Casteriano, A, Beijerink N, Godfrey C, Brown G, Emery D, Šlapeta J. Mosquito-borne heartworm *Dirofilaria immitis* in dogs from Australia. *Parasites & Vectors* 2016; 9:535 DOI: 10.1186/s13071-016-1821-X
15. Diakou A, Kapantaidakis E, Tamvakis A, Giannakis V, Strus N. *Dirofilaria* infections in dogs in different areas of Greece. *Parasit Vectors*. 2016 20;9(1):508. DOI: 10.1186/s13071-016-1797-6.
16. Simón F, Siles-LM, Morchón R, González-MJ, Mellado I, Carretón E, Montoya-Alonso JA. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25(3):507-544.
17. Gómez E, Chiner E, Signes-Costa J, Arriero J, Onrubia J, Mayol, MJ. Pulmonary dirofilariasis mimicking lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57 (1):33-34.
18. Yoshino N, Hisayoshi T, Sasaki T, Yamauchi S, Oaki, Hino, M. (2003). Human pulmonary dirofilariasis in a patient whose clinical condition altered during follow-up. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 51, 211-213.
19. Rouhani S, Athari A. Ocular dirofilariasis in Iran: A case report. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 2003 17(1): 85-86.
20. Kim MK, Kim CH, Yeom BW, Park SH, Choi SY, Choi JS. The first human case of hepatic dirofilariasis. *J Korean Med Sci*. 2002;17(5):686-690.
21. Choi SH, Kim N, Paik JH, Cho J, Chai JY. Orbital dirofilariasis. *Korean J Ophthalmol*. 2014 28(6):495-496.
22. Tumolskaya NI, Pozio E, Rakova VM, Supriaga VG, Sergiev VP, Morozov EN, Morozova LF, Rezza G, Litvinov SK: *Dirofilaria immitis* in a child from the Russian Federation. *Parasite*, 2016;23:37 DOI 10.1051/parasite/2016037
23. Dantas-Torres F, Otranto D. Dirofilariosis in the Americas: ¿a more virulent *Dirofilaria immitis*? *Parasit Vectors*. 2013;6(1):288. doi: 10.1186/1756-3305-6-288.
24. Vieira AL, Vieira MJ, Oliveira JM, Simões AR, Diez-Baños P, Gestal. Prevalence of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease in dogs of central Portugal. *Parasite*. 2014; 21:5. DOI: 10.1051/parasite/2014003. Epub 2014 Feb 19.
25. Esteban-Mendoza MV, Arcila-Quiceno V, Albarracín-Navas J, Hernández I, Flechas-Alarcón MC, Morchón R. Current Situation of the Presence of *Dirofilaria immitis* in dogs and humans in Bucaramanga, Colombia. *Frontiers in Veterinary Science* 2020; 7; 488 DOI=10.3389/fvets.2020.00488
26. Beaver PC, Orihel TC, Leonard G. Dirofilariasis pulmonar: nuevo estudio de gusanos gravitados reportados. *Am J Trop Med Hyg*. (1990) 43: 9-167. doi: 10.4269 / ajtmh.1990.43.167
27. Sánchez, M., Calvo, P. Determinación de la frecuencia de *Dirofilaria immitis* en mascotas caninas y su correlación con parámetros electrocardiográficos en tres pisos térmicos de Cundinamarca, Colombia. *Revista Medicina Veterinaria* 2006; 6:61-65.
28. Orozco SC, Arango M, Cardona W. Detección de antígenos de *Dirofilaria immitis* en caninos del área metropolitana del Valle de Aburrá. *Rev Col Cienc Pec* 2006; 19:3280-290.
29. McCown M, Monterroso VH, Cardona W. Monitoreo de *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, y *Dirofilaria immitis* en perros de tres ciudades en Colombia. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia* 2015;10(2): 224-231.
30. Florez MAA, Rosas MA, Pinilla JC, Prevalence of *Dirofilaria immitis* in shelter dogs in Bucaramanga metropolitan area, Colombia, *Vet Parasitol* 2020; 22: 100489.
31. Gómez GLF, Gildardo JAG, Orozco PSC. Reporte de un caso de *Dirofilaria immitis* en un perro. Hallazgo de antígenos y confirmación del parásito a la necropsia. *Rev Col Cienc Pec* 2006;19(1):70-79.

32. Espinosa N, Rosero A, Villegas CL, García IC, Gaviria-Cantín T, Peña A, Ferro BE, Nieto Ramírez LM. Canine filariasis outbreak in southwestern Colombia: A Molecular and Epidemiological Study. *Preprints 2020*; 2020100221 (doi: 10.20944/preprints202010.0221.v1)
33. Mattar SV, González TM. ¿Adaptación de los vectores a los microorganismos o adaptación de los microorganismos a los vectores? *Rev.MVZ Córdoba* 2016;21(3): 5478-5479.
34. Corporación colombiana de investigación agropecuaria (Corpoica). Atlas de los sistemas de producción bovina. Modulo Región Caribe. Bogotá, Colombia, 2002.
35. Verwoerd DW. Definición de «vector» y «enfermedad transmitida por vectores. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2015;34(1):37-39.
36. Montoya-Alonso JA, Carretón E, García-Guasch L, Expósito J, Armario B, Morchón R, Simón F. First epidemiological report of feline heartworm infection in the Barcelona metropolitan area (Spain) *Parasit Vectors*. 2014 12; 7:506. DOI: 10.1186/s13071-014-0506-6.
37. Vascellari M, Ravagnan S, Carminato A, Cazzin S, Carli E, Da Rold G, Lucchese L, Natale A, Otranto D, Capelli G. Exposure to vector-borne pathogens in candidate blood donor and free-roaming dogs of northeast Italy *Parasit Vectors*. 2016 29;9(1):369. DOI: 10.1186/s13071-016-1639-6.
38. Khedri J, Radfar MH, Borji H, Azizzadeh M, Akhtardanesh B. Canine Heartworm in Southeastern of Iran with Review of disease distribution. *Iran J Parasitol* 2014;9(4):560-567.
39. Park HJ, Lee SE, Lee WJ, Oh JH, Maheswaran E, Seo KW, Song KH. Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in stray cats by nested PCR in Korea. *Korean J Parasitol*. 2014; 52(6):691-694.
40. Movilla R, García C, Siebert S, Roura X. Countrywide serological evaluation of canine prevalence for *Anaplasma* spp., *Borrelia burgdorferi* (sensu lato), *Dirofilaria immitis* and *Ehrlichia canis* in Mexico. *Parasit Vectors*. 2016;29;9(1):421-XXX.
41. Hoyos-López R, Suaza-Vasco J, Rúa-Uribe G, Uribe S, Gallego-Gómez J. Molecular detection of flaviviruses and alphaviruses in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from coastal ecosystems in the colombian Caribbean. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2016; 206;111(10):625-634.
42. Parra-Henao G, Suárez L. Mosquitos (Diptera: Culicidae) vectores potenciales de arbovirus en la región de Urabá, noroccidente de Colombia. *Biomédica*; 2012;32(2):252-262.
43. Razi JMH, Alborzi AR, Avizeh R, Mosallanejad B. A study on *Dirofilaria immitis* in healthy urban dogs from Ahvaz, Iran. *IJVR* 2010;11(4):356-353.
44. Jaramillo M, Peña J, Berrocal L, Komar N, González M, Ponce C, Ariza K, Mattar S. Vigilancia centinela para el virus del oeste del Nilo en culicidos y aves domésticas en el departamento de Córdoba. *MVZ-Córdoba* 2005; 10;(2):633-638.
45. Panayotova-Pencheva MS, Mirchev RL, Trifonova AP. *Dirofilaria immitis* infection in carnivores from Bulgaria: 2012–2013 UPDATE. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2016, 19(2):153-162.
46. Oi M, Yoshikawa S, Ichikawa Y, Nakagaki K, Matsumoto J, Nogami S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* among shelter dogs in Tokyo, Japan, after a decade: comparison of 1999-2001 and 2009-2011. *Parasite*. 2014; 21:10. DOI: 10.1051/parasite/2014008. Epub 2014 Mar 3.

# Caracterización clínico-epidemiológica del tromboembolismo pulmonar en autopsias del Instituto de Medicina Legal de Medellín 2010-2020

## *Clinical-epidemiological characterization of pulmonary embolism in autopsies of the Medellín Institute of Legal Medicine 2010-2020*

Jorge Iván Pareja-Pineda <sup>a</sup>, Sara Londoño-Betancur <sup>b</sup>, Jaiberth Antonio Cardona-Arias <sup>c</sup>

- a. Forensic doctor. National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences - Medellín. Medicine Professor Legal, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-1606>
- b. Medical student. Universidad Cooperativa of Colombia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9880-6015>
- c. Master in Epidemiology. Head Professor, Universidad of Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-929X>

DOI: 10.22517/25395203.24886

### Resumen

**Introducción:** A pesar de disponer de métodos diagnósticos y terapéuticos eficaces, el tromboembolismo pulmonar (TEP) es una afección que a lo largo de décadas ha causado una elevada morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** Describir las características clínico-epidemiológicas y anato-mo-patológicas de los diagnósticos de TEP en cadáveres que ingresaron por muerte súbita al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Medellín 2010-2020.

**Métodos:** Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva, formada por los casos que ingresaron al Instituto de Medicina Legal por muerte súbita con causa de muerte por establecer, diagnosticados con TEP. Los análisis se realizaron con frecuencias y medidas de resumen en SPSS 27.0.

**Resultados:** Entre 46097 necropsias médico legales realizadas en el período estudiado, 164 casos (0,36 %) corresponden a TEP. La edad media fue 57,0±19,3 años y 51,2% mujeres. El 57,9% fue muerte natural, en 37,2% se presentó trauma y 36,0% otro evento circulatorio. En la mayoría de los casos, el deceso ocurrió en la vivienda (47,0%) y la vía pública (25,6%). En la trombosis, 45,1% fue de la arteria pulmonar (trombo cabalgado); 34,8% de arterias pulmonares intraparenquimatosas y 52,4% de los fallecidos presen-

taron trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

**Conclusión:** El TEP es una importante causa de muerte en pacientes intra y extrahospitalarios, a pesar de los métodos diagnósticos, farmacológicos y no farmacológicos existentes para su prevención. La realización de un mayor número de autopsias clínicas permitirá revelar el verdadero impacto en nuestro medio de esta complicación y mejorar la calidad en el cuidado de los pacientes.

**Palabras clave:** Embolia pulmonar, autopsia, muerte súbita, embolia.

### **Abstract**

**Introduction:** Pulmonary embolism (PE) is a medical complication that has caused high morbidity and mortality for a long time despite having highly effective diagnostic and therapeutic methods for treating it.

**Objective:** To describe the clinical-epidemiological and anatomopathological characteristics of the diagnosis of PE in corpses that were ingressed in the National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences of Medellín due to sudden death between the period 2010-2020.

**Methods:** This is a descriptive cohort study carried out through the analysis of sudden death cases with cause of death to be established that were admitted at the Institute. Additionally, a diagnosis of PE was conducted on them and the analyzes were performed with frequencies and summary measures of SPSS 27.0.

**Results:** From 46.097 legal-medical autopsies of the period studied, 164 cases (0.36%) corresponded to PE. The mean age was  $57.0 \pm 19.3$  years and 51.2% were women. A percentage of 57.9% were natural deaths, 37.2% had trauma, and 36.0% presented another circulatory event. The highest proportion of deaths occurred in living places (47.0%) and public roads (25.6%). In terms of thrombosis, 45.1% occurred in the pulmonary artery, 34.8% in intraparenchymal pulmonary arteries, and 52.4% of the deceased had deep vein thrombosis of the lower limbs.

**Conclusion:** PE is a recurrent cause of death in intra-hospital and out-of-hospital patients despite the existing diagnostic, pharmacological

« *This is a descriptive cohort study carried out through the analysis of sudden death cases with cause of death to be established that were admitted at the Institute.* »

*«Su estudio generalmente se realiza cuando se presentan hallazgos clínicos o antecedentes de condiciones predisponentes de alto riesgo como obesidad ...»*



and non-pharmacological methods for its prevention. Carrying out a greater number of clinical autopsies will reveal the true impact of this complication in our environment and improve the quality of patient care.

**Keywords:** Pulmonary embolism, autopsy, sudden death, embolism.

### **Introducción**

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una forma común y potencialmente letal del tromboembolismo venoso (TEV). La mayoría de los pacientes mueren por esta afección, generalmente, dentro de la primera hora del evento, con una letalidad cercana al 10%. La tasa de mortalidad del TEP diagnosticado y tratado varía del 3 al 8%, pero aumenta a aproximadamente el 30% en el TEP no tratado. En los Estados Unidos, afecta anualmente entre 500.000 a 600.000 personas y es una causa primaria o secundaria de muerte en 150.000 a 200.000 de estos individuos (1).

La condición a menudo se sospecha en pacientes que presentan disnea, taquipnea o dolor torácico inexplicables, cuadro clínico indiferenciable en múltiples patologías (1,2). Su estudio generalmente se realiza cuando se presentan hallazgos clínicos o antecedentes de condiciones predisponentes de alto riesgo como obesidad, inmovilización, trauma, cirugías recientes, embarazo, malignidad, tabaquismo, anticonceptivos orales o terapias de reemplazo hormonal, y antecedentes de embolia pulmonar o un trastorno de hipercoagulabilidad. Sin embargo, 30% de los pacientes con embolia pulmonar no tienen factores desencadenantes detectables, aunque resulta útil indicar que la edad media de los pacientes con este evento oscila entre 56 y 66 años (1,3,4,5,6). Además, la literatura ha señalado que para los casos relacionados con trauma, el mayor aumento de incidencia ocurre alrededor de una o dos semanas después de la lesión; pero en otros casos no existe relación con el tiempo y su presentación puede ser insidiosa y súbita (7).

A pesar de la detección e intervención de múltiples factores de riesgo, incluyendo el uso intensivo de la profilaxis para trombosis venosa profunda con heparinas, los dispositivos de compresión neumática o las medidas de gradiente de presión, el TEP continúa siendo una de las complicaciones más temidas y difíciles de diagnosticar en pacientes que reciben atención médica en alguna institución de salud (8), debido a sus amplios diagnósticos dife-

renciales y la débil sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas (2,9). Dentro de la valoración inicial, se realiza un pretest (escala de Wells) que combina antecedentes del paciente con signos y síntomas presentes, luego se utilizan pruebas diagnósticas para descartar otras enfermedades con síntomas similares, entre las que se encuentran la gasometría arterial, el electrocardiograma y la radiografía simple de tórax. También se emplea en su diagnóstico el dímero-D, esta es una prueba de gran sensibilidad en pacientes que padecen TEV, pero poco específica. La prueba de referencia es la arteriografía pulmonar (2,9,10).

Debido a la disminución en la práctica de autopsias clínicas (probablemente por la confianza de los médicos en las imágenes diagnósticas y pruebas de laboratorio, pese a sus limitaciones de especificidad), esta enfermedad no se reconoce como la causa de la muerte en la mayoría de desenlaces fatales generados por la misma, como consecuencia en un gran número de los casos se desconoce a fondo la causa de la muerte (11). Incluso, una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Science Direct, Google Scholar, Proquest y Embase, mediante las palabras clave “Pulmonary thrombo-embolism, Epidemiology, clínico-pathological correlation, autopsy” sólo permitió el hallazgo de 32 artículos y pocos se relacionaban directamente con el tema de esta investigación.

Al respecto, Micallef considera que la disminución en la práctica de autopsias clínicas no permite realizar estudios que arrojen estadísticas precisas sobre la tasa de mortalidad por TEP debido a que su diagnóstico clínico sigue siendo inespecífico (11). Por su parte, el grupo de Nagamalesh realizó diagnóstico de TEP por tomografía computarizada a 31 pacientes hospitalizados y brindó recomendaciones sobre su manejo (1) mientras que el grupo de Hansma realizó un estudio de los trombos hallados en 238 autopsias, analizando sus características macroscópicas y microscópicas en las categorías de antemortem, postmortem y trombo agónico, los cuales ayudan a esclarecer el mecanismo de muerte (12). Finalmente, el grupo de Carrillo clarificó la secuencia diagnóstica del TEP, analizando las principales herramientas diagnósticas, clínicas, analíticas y de imagen, haciendo especial énfasis en los principios que rigen la medicina basada en la evidencia (2).

« De los casos iniciales se excluyeron 15 en los cuales las necropsias no cumplían con los requisitos para el diagnóstico de TEP, es decir no se precisaban descripciones claras ... »

El recorrido del estado de la cuestión anterior ilustra el escaso número de investigaciones que se han realizado de manera reciente sobre el TEP, por dicha razón se realizó este estudio con el objetivo de describir las principales características clínicas, epidemiológicas y anatomopatológicas del TEP en autopsias médico-legales en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Medellín entre los años 2010 y 2020. Esta investigación es importante dado el bajo número de necropsias clínicas que se desarrollan en la actualidad por la confianza de muchos médicos en las imágenes diagnósticas y pruebas de laboratorio, a pesar de su baja exactitud diagnóstica y la persistencia de discrepancias clínico-patológicas para el diagnóstico, entre otros aspectos que requieren aumentar la investigación en este campo (11,13).

### **Métodos**

**Tipo de estudio:** Descriptivo de una cohorte retrospectiva.

**Población de estudio:** Total de necropsias (46097) del Instituto de Medicina Legal- Medellín realizadas en el período 2010-2020. Del total de necropsias, se encontraron con diagnóstico post mortem de TEP 164 casos. Dado que se incluyó la totalidad de sujetos, no aplican los conceptos de muestra ni muestreo. Todos los informes de necropsia fueron revisados. De los casos iniciales se excluyeron 15 en los cuales las necropsias no cumplían con los requisitos para el diagnóstico de TEP, es decir no se precisaban descripciones claras ni hallazgos que condujeran al diagnóstico, no incluyeron la exploración de las arterias pulmonares, no hicieron una identificación del trombo y omitieron buscar su origen, que por lo general se encuentra en los miembros inferiores. Se incluyeron todos los casos con antecedentes de hospitalización, tratamiento previo al desenlace fatal, enfermedad tromboembólica de base y cirugías previas porque estas condiciones son importantes para la presentación de la enfermedad y el análisis posterior de los resultados del presente trabajo.

**Recolección de la información:** La fuente de información fue secundaria, consistente en la base de datos del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, sede Medellín, donde se consignan la información generada por las necropsias médico legales realizadas, Sistema de Identificación Registro Desaparecidos y Cadáveres (SIRDEC), en esta plataforma los médicos-legistas vierten toda la información relacionada con variables como datos de identificación del occiso, manera y causa de muerte, resúmenes

de historia clínica y los hallazgos de necropsia. El Instituto realiza control de calidad de dichos informes periciales mediante una revisión por pares para contar con visto bueno para su posterior impresión y envío a las autoridades judiciales.

**Control de sesgos:** El sesgo de selección se controló incluyendo la totalidad de sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad, el control de sesgos de información lo realiza personal profesional de medicina legal con estrategias como la auditoria de las necropsias mediante revisión del 100 % de los informes. Para el control de sesgos en la extracción de datos desde la fuente secundaria se realizó doble digitación y verificación lógica.

**Plan de análisis:** La edad (única variable continua) se describió con media, desviación estándar, rango intercuartil y rango; las demás variables fueron categóricas y se describieron con frecuencias absolutas (n) y relativas (%). La base de datos y los análisis se realizaron en SPSS 27.0.

**Aspectos éticos:** Se aplicaron los principios de la Declaración de Helsinki, la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se cumplieron las directrices de medicina legal para garantizar que el uso de la información era exclusivamente para fines investigativos y que los análisis se basan en datos que no contienen información que pueda conducir a la identificación de cada caso, dado que un profesional de medicina legal entrega un archivo cegado (sin datos de identificación de los casos).

### **Resultados**

La edad promedio de la población de estudio fue  $57,0 \pm 19,3$  años, con un 50% de los datos centrales entre 42-72 años y rango entre 10 y 92. En los municipios del área metropolitana 9 eran de Bello, 3 de Itagüí y 3 de envigado, los demás municipios incluyeron Amagá (n=2), El Retiro (n=2), Rionegro (n=2), Apartadó (n=2), San Pedro de los Milagros (n=1), Ciudad Bolívar (n=1) y San Roque (n=1). En otras características sociodemográficas, se destacó que la mayoría eran mujeres, casados, con estudios de secundaria y dedicados a ocupaciones clasificadas por la OIT como elementales, tales como albañil, reciclador u otros (Tabla 1).

**Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de la población de estudio**

Variables sociodemográficas		n	%
Municipio de la necropsia	Medellín	138	84,1
	Otros del área metropolitana	15	9,2
	Otros de Antioquia	11	6,7
Sexo	Mujer	84	51,2
	Hombre	80	48,8
Estado civil	Casado - Unión libre	78	47,6
	Soltero	52	31,7
	Viudo	23	14,0
	Separado	11	6,7
Nivel educativo	Ninguno	19	11,5
	Primaria	65	39,6
	Secundaria	66	40,2
	Superior	14	8,5
Ocupación	Ocupaciones elementales	51	31,1
	Ama de casa	38	23,2
	Independiente	17	10,4
	Pensionado	21	12,8
	Desempleado	20	12,2
	Estudiante	6	3,7
	Profesional	11	6,7

En los sujetos de estudio, 57,9% registró muerte por causas naturales y el porcentaje restante por causas violentas, en dichas causas fue más frecuente la presencia de trauma y eventos del sistema circulatorio; los principales lugares en que ocurrió el hecho fueron la vivienda, la vía pública y centros hospitalarios (Tabla 2).

*«En los sujetos de estudio, 57,9% registró muerte por causas naturales y el porcentaje restante por causas violentas, en dichas causas fue más frecuente la presencia de trauma ...»*



**Tabla 2. Distribución de los casos según forma, causa y lugar de muerte**

Caracterización de los casos de muerte		N	%
Manera de muerte	Natural	95	57,9
	Violenta - Accidental	34	20,7
	Accidente de transporte	22	13,4
	Homicidio	8	4,9
	Violenta (sin tipología)	4	2,4
	Suicidio	1	0,6
Causa de muerte	Trauma general	61	37,2
	Otros eventos del sistema circulatorio	59	36,0
	Cáncer	3	1,8
	Otros	12	7,3
	Sin especificar	29	17,7
Escenario de los hechos	Vivienda	77	47,0
	Vía pública	42	25,6
	Hospitalarios	16	9,7
	Finca	3	1,8
	Terminales de pasajeros	2	1,2
	Bares	1	0,6
	Hogares infantiles y geriátricos	1	0,6
	Hospedajes	1	0,6
	Hospicios	1	0,6
	Mina	1	0,6
	Otros - Sin especificar	19	11,6

Respecto a los traumas, la mayoría de sujetos no registró y los más frecuentes fueron el múltiple y el de miembros inferiores; se presentó un 25% de sujetos con hospitalización previa, 15,9% con tratamientos médicos y menos del 10% con antecedentes quirúrgicos. Se presentó un 45,1% de trombosis arterial pulmonar (trombo cabalgado) y en 34,8 % se registraron trombos en arterias pulmonares segmentarias. El 52,4% de los fallecidos presentaban trombosis venosa profunda de miembros inferiores y en venas iliacas 4,3 % (Tabla 3).

**Tabla 3. Características clínicas de la población de estudio**

Características clínicas		n	%
Diagnóstico topográfico	Sin trauma	87	53,0
	Politrauma	21	12,8
	Miembros inferiores	29	17,7
	Tórax	15	9,1
	Cabeza	7	4,3
	Pelvis	5	3,0
Hospitalización y tratamientos	Hospitalización	41	25,0
	Tratamientos	26	15,9
Antecedentes quirúrgicos recientes	Safenectomía	4	2,4
	Cirugía de cadera	3	1,8
	Abdominoplastia	3	1,8
	Liposucción	2	1,2
	Mamoplastia	1	0,6
	Bariátrica	1	0,6
	Laparoscopica	1	0,6
Caracterización de las trombosis	Trombosis arterias pulmonares segmentarias	57	34,8
	Trombosis arterial pulmonar	74	45,1
	Trombosis venosa profunda	86	52,4
	Trombos pulmonares arteria derecha o izquierda	32	19,5
	Trombos venas iliacas	7	4,3

### Discusión

Durante el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2020 se realizaron 46097 necropsias médico legales en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses con sede en la ciudad de Medellín, de las cuales únicamente 164 casos (0,36 %) correspondían a TEP como diagnóstico de causa de muerte, lo cual resulta divergente frente a estudios previos en este campo. En un estudio retrospectivo de 24 años (1972-1995) con 16466 necropsias la frecuencia de TEP fue 4,7 % (14); Alikham y colaboradores en su estudio retrospectivo entre 1991-2000 reportaron una frecuencia de 3,9% en 6833 unidades (15); Sweet y cols entre 2002-2012, de un total de 982 casos el 11 % fue diagnosticado como TEP (16); el grupo de Mobilia en 1999-2009, de 10288 estudiados el 1,25% correspondió a TEP (17).

Los resultados de los estudios anteriores son muy superiores a los encontrados en el presente estudio, pero es importante señalar que a excepción del estudio de Mobilia en el Instituto de Medicina Legal Milán, Italia, los demás trabajos fueron realizados con información recolectada de centros hospitalarios donde realizaron autopsias clínicas, lo que explica el alto número de casos presentes. Por lo tanto, el gran número de muertes violentas atendidas en nuestra institución frente al de muertes en estudio por muerte súbita, hacen que la cifra parezca inferior, pero en realidad no lo es, porque en proporción se relaciona con el hallazgo de Mobilia y cols.

En este orden de ideas, el hecho que en el actual estudio se haya encontrado que un 57,9% de las muertes llevadas a autopsia fueron súbitas cuya manera de muerte fue natural y un 36% con enfermedad cardíaca de base, permite explicar que el TEP como causa de muerte por fuera del trauma es relevante en su presentación, lo cual es coherente con lo señalado en diferentes estudios en autopsias clínicas (14-16, 18,19,20).

Por otro lado, un 13,4% de las muertes encontradas en el presente estudio tenían relación con accidentes de transporte, mientras que muchos de los trabajos consultados agrupaban el trauma como un solo concepto (17,18), lo cual permite observar una variable común en Medellín-Colombia que ha de ser tenida en cuenta por las complicaciones del politrauma y la presentación del TEP en cualquiera de las etapas de hospitalización.

La edad promedio de los fallecidos para este estudio fue de 57,0 años con una proporción similar de hombres y mujeres, variables que no presentaron diferencias relevantes con los trabajos encontrados,(14,15,16,17,18,19) a excepción del estudio de Kakkar y cols donde su grupo analizado presentaba una edad media de 47 años.(20) Ninguno de los trabajos anteriores, (14,15,16,17, 19, 20) tuvieron en cuenta el escenario de los hechos para su análisis sólo en un estudio se permitieron señalar como casos intra o extra-hospitalarios,(18) lo anterior se debió a que la gran mayoría de los estudios se llevó a cabo con pacientes hospitalizados, pero en el presente estudio por tratarse de muertes súbitas con diagnóstico por establecer, las cifras donde la vivienda (47,0 %) fue el sitio donde más se produjeron decesos, seguido por la vía pública (25,6 %) y los centros hospitalarios (9,7%), sugieren la relación entre muerte súbita por TEP y su letalidad, además pone en alerta en los casos donde hubo hospitalización para evitar su aparición como desencadenante de la muerte, pues en muchos casos los pacientes fueron dados de alta sin contemplar el diagnóstico como complicación.

## *«El hallazgo de trombosis venosa profunda en miembros inferiores fue de un 52,4 % muy similar al hallazgo de otros ...»*



Los antecedentes quirúrgicos hallados en el presente estudio, correlacionados con los estudios previos, son importantes porque mientras en aquellos predominan las cirugías llevadas a cabo por traumatismos de tipo ortopédico u otras similares (14, 15, 17, 18, 21), en Medellín las más referidas (aunque en una proporción baja) se relacionaron con cirugías estéticas, las cuales se han incrementado en la última década en la ciudad y pone en alerta tener en cuenta los estados de coagulación previa de los pacientes y la realización de exámenes relacionados como TP, TPT, dímero D, por ejemplo.

Con respecto a pacientes que requirieron hospitalización (25,0 %) en este estudio, un 15,9 % recibieron tratamiento para la prevención de la formación de trombos y aun así sobrevino la muerte por TEP, lo cual está acorde con los trabajos revisados (16, 22,23,24,25) , lo que permite sospechar que la presentación de TEP, aun en pacientes con terapia antitrombolítica, sigue siendo una constante o evento de alta prevalencia para la cual deben aumentarse los esfuerzos por realizar un manejo oportuno; al tiempo que se deben incrementar medidas para reducir su presentación, pues las existentes no han sido suficientes.

El hallazgo de trombosis venosa profunda en miembros inferiores fue de un 52,4 % muy similar al hallazgo de otros autores (25,26); respecto a los trombos cabalgados (situados entre las arterias pulmonares derecha e izquierda) el hallazgo se presentó en un 52,4 % , muy cercanos a los hallazgos de Golin y cols 68 % (14),e inferior a Nakkar y cols. 10,69 %(20),y acorde a la revisión hecha por Ro y cols(25). Por tanto, la sospecha y oportunidad en el diagnóstico de TEP es de suma importancia dentro del manejo de los grupos con riesgo de presentar la complicación.

El presente estudio permitió observar la presentación de TEP a través de muertes súbitas que llegaron a necropsia médico legal con el fin de establecer un diagnóstico de causa de muerte y por lo tanto se traduce en una limitación, pues sería importante contrastarlo con las autopsias clínicas realizadas en los diferentes centros hospitalarios, hecho que en la actualidad ha disminuido sustancialmente, pero que sería de mucha importancia para este tipo de estudios.

A pesar de los métodos diagnósticos presentes en el arsenal de la práctica clínica y la aplicación tromboproláptica en los pacientes hospitalizados,

el tromboembolismo sigue siendo una enfermedad de gran letalidad y se debe tener presente su sospecha entre los grupos de riesgo y es de suma importancia realizar autopsias para evitar que la causa final de la muerte se diluya en otros trastornos fisiopatológicos y el espectro de esta compleja afección se invisibilice.

**Conclusión:** El TEP es una importante causa de muerte en pacientes intra y extrahospitalarios, a pesar de los métodos diagnósticos, farmacológicos y no farmacológicos existentes para su prevención. La realización de un mayor número de autopsias clínicas permitirá revelar el verdadero impacto en nuestro medio de esta complicación y mejorar la calidad en el cuidado de los pacientes.

Financiamiento: Autofinanciada.

Conflictos de interés: Ningún autor declara conflictos de interés.

Correspondencia electrónica: [jipareja@medicinalegal.gov.co](mailto:jipareja@medicinalegal.gov.co)

## Referencias

1. Nagamalesh UM, Prakash VS, Naidu KCK, Sarthak S, Hegde AV, Abhinay T. Acute pulmonary thromboembolism: Epidemiology, predictors, and long-term outcome - A single center experience. *Indian Heart J.* 2017;69(2):160-164. doi:10.1016/j.ihj.2016.08.010.
2. Carrillo Alcaraz A, Martínez AL, Solano FJS. Diagnóstico de la embolia pulmonar. El punto de vista del médico clínico. *SERAM.* 2017; 59(2):166-176. doi: 10.1016/j.rx.2016.10.002.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):445-453. doi:10.1001/archinte.159.5.
4. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117(13):1711-1716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-815. doi:10.1001/archinte.160.6.809.
7. Lau G. Pulmonary thromboembolism is not uncommon-results and implications of a five year study of 116 necropsies. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24(3):356-65.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart.* 1997;77(4):346-349. doi:10.1136/hrt.77.4.346.
9. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;113(2):499-504. doi: 10.1378/chest.113.2.499.
10. McRae S. Pulmonary embolism. *Aust Fam Physician.* 2010;39(7):462-466.

11. Micallef MJ. The autopsy and diagnosis of pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Med Pathol.* 2018;14(2):241-243. doi:10.1007/s12024-018-9950-5.
12. Hansma P, Powers S, Diaz F, Li W. Agonal Thrombi at Autopsy. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015;36(3):141-144. doi:10.1097/PAF.000000000000162.
13. Gibson TN, Shirley SE, Escoffery CT, Reid M. Discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in Jamaica: a study from the University Hospital of the West Indies. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):980-985. doi:10.1136/jcp.2004.016246.
14. Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2002;120(4):105-8. doi: 10.1590/s1516-31802002000400003. PMID: 12436156.
15. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-7. doi: 10.1136/jcp.2003.013581.
16. Sweet PH 3rd, Armstrong T, Chen J, Masliah E, Witucki P. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center. *JRSM Short Rep.* 2013;4(9):2042533313489824. doi: 10.1177/2042533313489824.
17. Mobilia F, Casali MB, Gallieni M, Genovese UR. Lethal pulmonary thromboembolism: an autopsy-based study on a rare but legally relevant event. *Med Sci Law.* 2014;54(2):78-83. doi: 10.1177/0025802413496408.
18. Gong DY, Liu XF, Huang FJ. Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(5):701-6.
19. Spiliopoulou C, Papadodima S, Kotakidis N, Koutselinis A. Clinical Diagnoses and Autopsy Findings A Retrospective Analysis of 252 Cases in Greece. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129 (2): 210-214.
20. Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14(2):159-67. doi: 10.1177/1076029607308389.
21. Burón Fernández M. R., Pintor Holguín E., Mínguez García P., Nuevo González J. A., Puche Paniagua J. J., Gómez Sánchez-Biezma C. et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados entre 1994-2000: serie de autopsia. *An. Med. Interna (Madrid).* 2006; 23(7):317-320.
22. Mansueto G, Costa D, Capasso E, Varavallo F, Brunitto G, Caserta R, Esposito S, Niola M, Sardu C, Marfella R, Napoli C, Paternoster M. The dating of thrombus organization in cases of pulmonary embolism: an autopsy study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):250. doi: 10.1186/s12872-019-1219-8.
23. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001;120(3):791-5. doi: 10.1378/chest.120.3.791.
24. Berlot G, Calderan C, Vergolini A, Bianchi M, Viviani M, Bussani R, Torelli L, Lucangelo U. Pulmonary embolism in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis: a clinical-pathologic study. *J Crit Care.* 2011;26(1):28-33. doi: 10.1016/j.jcrr.2010.04.004.
25. Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Fukunaga T. Pulmonary thromboembolism: overview and update from medicolegal aspects. *Leg Med (Tokyo).* 2008;10(2):57-71. doi: 10.1016/j.legalmed.2007.09.003.
26. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82(4):203-5. doi: 10.1177/014107688908200407.

# Reporte de casos sobre el uso de ácido tranexámico para reducir el sangrado perioperatorio en liposucción y abdominoplastia

## *Cases report on the use of tranexamic acid to reduce perioperative bleeding in liposuction and abdominoplasty procedures*

---

Juan José Fuentes Alzate <sup>a</sup>, Edgard Augusto Fuentes Torrado <sup>b</sup>,  
Juan Pablo Álzate Granados <sup>c</sup>

---

a. M.D. Universidad Javeriana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-271X>

b. Anesthesiologist, Professor medical faculty Universidad del Bosque and Universidad de la Sabana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7444-9052>

c. Epidemiologist, Universidad Nacional. Bogotá D.C. Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8344-494X>

DOI: 10.22517/25395203.24891

### Resumen

**Introducción:** La liposucción y la abdominoplastia son dos de las cirugías estéticas más realizadas en el mundo. Una de las complicaciones más frecuentes de estos procedimientos es el sangrado perioperatorio, el cual puede conllevar a postoperatorios inadecuados y con mayores complicaciones. Por esta razón, se deben buscar nuevos métodos que permitan reducir las pérdidas sanguíneas en este tipo de cirugías.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del ácido tranexámico en reducir el sangrado perioperatorio en liposucción y abdominoplastia.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo consistente en un reporte de serie de casos en el que se mencionan un grupo de pacientes a las cuales se aplicó 1 gramo de ácido tranexámico previo a la realización de liposucción y abdominoplastia. En estas pacientes se revisó un hemograma pre quirúrgico y otro post quirúrgico y se comparó la disminución de la hemoglobina y hematocrito. Así mismo, se revisó si las pacientes presentaron la necesidad de transfusión de componentes sanguíneos.

**Resultados:** Se obtuvo una población de 37 pacientes femeninas. Ninguna de las pacientes presentó una hemoglobina postquirúrgica menor de 8 g/dl ni requirió transfusión de hemoderivados después de la cirugía. Se realizó una correlación de Spearman entre las variables, en las cuales no se evidenció asociación entre el lipoaspirado y la hemoglobina o hematocrito postoperatorio.

**Conclusión:** El ácido tranexámico es un medicamento que puede ser útil para reducir el sangrado perioperatorio en liposucción y abdominoplastia ya que ninguna de las pacientes que recibió este medicamento requirió transfusión de hemoderivados.

Palabras clave: Ácido tranexámico, liposucción, abdominoplastia, hemorragia

### Abstract

**Introduction:** Liposuction and abdominoplasty are two of the most common aesthetic surgeries practiced in the world. One of the most frequent complications of these procedures is the perioperative blood loss, which has negative effects on the recovery of the patients after the surgery. For this reason, it is important to search for new possibilities that reduce blood loss during this type of surgery.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of tranexamic acid in reducing perioperative bleeding in liposuction and abdominoplasty procedures.

**Methods:** We present a retrospective case series report in which 1 gram of tranexamic acid was applied to a group of patients before the surgery. Later we reviewed and compared an hemogram taken before and after the surgery. Additionally, we evaluate if the patients required blood transfusion after the procedure.

**Results:** A population of 37 female patients was studied. None of the patients presented a postsurgical hemoglobin level lower than 8 g/dl nor required blood transfusion products after surgery. A Spearman's rank correlation was performed between the variables, in which there was no evidence of association between lipoaspirate, and hemoglobin or postoperative hematocrit.

**Conclusion:** The tranexamic acid is a medicament that can be useful for reducing perioperative blood loss in liposuction and abdominoplasty, such results were proved since none of the patients who received the medication required transfusion of red blood cells.

Key words: Tranexamic acid, liposuction, abdominoplasty, hemorrhage

### Introducción

*«Liposuction and abdominoplasty are two of the most common aesthetic surgeries practiced in the world. One of the most frequent complications of these procedures ...»*



La liposucción y la abdominoplastia son dos de los procedimientos estéticos más realizados en Colombia y a nivel mundial. La Sociedad Internacional de Cirugía Plástica Estética (ISAPS por sus siglas en inglés) estima que en el año 2018 se realizaron 1,732,620 liposucciones y 888,712 abdominoplastias en el mundo (1). Específicamente en Colombia, se realizaron 273,316 procedimientos quirúrgicos estéticos, de los cuales el 17.1% correspondía a liposucciones y el 8.5% correspondía a abdominoplastias (1).

Una de las principales complicaciones de estos procedimientos estéticos es el sangrado, que de no ser controlado puede conllevar a postoperatorios inadecuados o incluso la muerte (2). Respecto a la fisiopatología del sangrado durante este tipo de procedimientos quirúrgicos se sabe que al realizar la liposucción con las cánulas de succión se lesionan vasos sanguíneos y tejido adyacente lo cual produce sangrado (2). Samdal et al propone 3 vías por las cuales se pierde la sangre que se extravasó por la lesión de los tejidos y los vasos sanguíneos: una pérdida externa en el lipoaspirado, una pérdida interna por la formación de espacio muerto al retirar grasa y la sangre que se encuentra en instrumental usado en la cirugía como gasas o compresas (3).

A lo largo de los años se han buscado nuevos métodos que permitan reducir la pérdida sanguínea ya que la liposucción es una de las cirugías estéticas más realizadas y el sangrado perioperatorio es una de sus principales complicaciones. Por esta razón, en 1985 el dermatólogo Jeffrey Klein desarrolló la técnica tumescente de liposucción en la cual se infiltra el tejido adiposo con una solución compuesta por lidocaína, epinefrina y grandes cantidades de solución salina (llamada solución de Klein) (4). Posteriormente, se evidenció que esta técnica reducía la cantidad de sangrado respecto a otras técnicas, como la liposucción seca (4). Así mismo, con el paso del los años, han surgido nuevas posibilidades que contribuyen aun más a reducir el sangrado postoperatorio como el ácido tranexámico. Este medicamento es un agente antifibrinolítico que inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina, lo que evita la degradación de la fibrina y preserva la estructura del coágulo (5). Por este mecanismo de acción, el ácido tranexámico podría ser útil para disminuir el sangrado, ya que actuaría en conjunto con la solución de Klein reduciendo la extravasación de sangre.

Al revisar la literatura sobre el uso del ácido tranexámico en cirugía plástica (Medline y Scielo), la evidencia es escasa y los artículos que se encontraron exponen los beneficios de este medicamento en el manejo de quemaduras, cirugía maxilofacial y otorrinolaringología. Por tal motivo, se

decidió realizar un estudio descriptivo con el objetivo de evaluar el sangrado postoperatorio y la necesidad de transfusión en pacientes a quienes se les administró ácido tranexámico durante la liposucción y la abdominoplastia.

### **Materiales y Métodos**

Se realizó un reporte de serie de casos retrospectivo con el objetivo de evaluar la efectividad del ácido tranexámico para reducir el sangrado periooperatorio en pacientes femeninas a quienes se le realizó abdominoplastía más liposucción.

#### **a. Población**

Para el reporte de casos, se revisaron las historias clínicas de los pacientes que se operaron en la clínica “Santa Barbara Surgical Center” de la ciudad de Bogotá entre el 15/01/2020 hasta el 15/03/2020. Para el estudio, se incluyeron aquellos pacientes a quienes se les realizó abdominoplastía más liposucción corporal y se reportó la aplicación de 1 gr de ácido tranexámico durante la inducción anestésica; los pacientes a quienes se les realizó otro procedimiento adicional fueron excluidos del estudio así como a los pacientes con enfermedades de coagulación que aumenten el riesgo de sangrado: algún tipo de hemofilia, enfermedad de Von Willebrand, deficiencias de proteína C. En la tabla 1 se encuentran los criterios de elegibilidad:

**Tabla 1.** Criterios de elegibilidad.

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de Exclusión</b>
Cirugía realizada: Abdominoplastia + Liposucción	Hipersensibilidad al ácido tranexámico
Edad: 18 – 65	Presencia de enfermedades de la coagulación
Aplicación de ácido tranexámico	Abdominoplastia + Liposucción + Otro procedimiento
Pacientes ASA I o II	Sexo masculino

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una población de 37 pacientes femeninas, dentro del rango de edad entre los 18 y 65 años, sin antecedentes de enfermedades de la coagulación y a quienes únicamente se les realizó abdominoplastía más liposucción.

Una vez se contó con el total de casos que se iban a reportar, se decidió comparar el hemograma que se tomó previo a la cirugía con un hemograma que se tomó 12 horas después del procedimiento. Adicionalmente, se revisaron el peso del colgajo que se resecó en la lipectomía, los líquidos que se infiltraron para la liposucción y los líquidos que se succionaron.

Los procedimientos fueron realizados por un equipo certificado confor-

mado por un anestesiólogo, un cirujano plástico, una instrumentadora quirúrgica y un auxiliar de enfermería. Adicionalmente, previo a la cirugía se realizó en todas las pacientes hemodilución normovolémica aguda con 500 cc de sangre, la cual se repone con 500 cc de cristaloides en la primera hora de cirugía. La inducción anestésica fue realizada de la siguiente manera: Cisatracurio 0.15 mg/kg como relajante neuromuscular, Midazolam 0.05 mg/kg como inductor junto con Fentanilo de 1-2 mcg/kg, Lidocaína 1mg/kg y Propofol 1-2 mg/kg. El mantenimiento de la anestesia fue realizado con Remifentanil 0.15 a 0.2 mcg/kg/min y Sevorane a 1 MAC.

#### **b. Tamaño de la muestra**

Debido a la naturaleza descriptiva del trabajo no se realizó cálculo de tamaño de muestra formal.

#### **c. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se presentan en forma de promedios y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se presentan en forma de proporciones y números absolutos. De forma exploratoria se realizó una prueba de rangos de Wilcoxon de datos relacionados para evaluar las diferencias antes y después de la hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto). Finalmente, se realizó una correlación de Spearman de forma exploratoria para evaluar la correlación entre el delta de hemoglobina y el delta de hematocrito con el peso del colgajo.

#### **d. Consideraciones éticas**

La institución donde se realizaron estos procedimientos cuenta con certificación de la Secretaría de Salud de Bogotá y todas las pacientes que participaron en el estudio cuentan con un consentimiento debidamente diligenciado previo a la realización del procedimiento. Partiendo de lo mencionado en la resolución 8430 de 1993, consideramos que el estudio realizado es una investigación con riesgo bajo ya que se busca reportar una serie de casos (6). Por otro lado, al ser un estudio retrospectivo, la población de nuestro estudio se tomó como sujetos pasivos quienes no tenían conocimiento sobre la investigación que se realizaría. Ante esto se decidió comentar con los directivos de la clínica quienes autorizaron la realización del mismo (acta de 13/03/20) teniendo en cuenta la normatividad vigente sobre el uso de datos personales. La recolección de datos fue supervisada por la coordinadora de información y registro de la clínica, esto con el fin de asegurar la confidencialidad y la protección de datos personales de las pacientes que participaron en el estudio.

### **Resultados**

Primero se comparó la edad de los pacientes que participaron en el estudio. Se determinó que el promedio de edad de las pacientes fue 39.7 años. La paciente de menor edad que estuvo en el estudio fue de 24 años y la paciente de mayor edad tenía 64 años.

Al analizar los hemogramas pre y post quirúrgicos se pueden obtener varios resultados. El promedio de la hemoglobina pre fue de 13.9 g/dl y del hematocrito pre fue de 42.1%, mientras que el promedio de la hemoglobina post fue de 10.8 g/dl y del hematocrito post fue de 33.1%.

Teniendo los valores de los hemogramas pre y post se pudo determinar el delta del cambio de la hemoglobina y del hematocrito para cada una de las pacientes. El promedio del delta de hemoglobina fue de 3.1 g/dl mientras que el delta del hematocrito fue de 8.99%.

En una sola paciente se evidenció una Hb previo al procedimiento menor de 12 g/dl. Ninguna paciente del estudio presentó una Hb posterior al procedimiento menor a 8 g/dl. La Hb de menor valor que se encontró posterior a la realización del procedimiento fue de 8.2 g/dl. Así mismo, ninguna paciente en el estudio requirió transfusión de glóbulos rojos posterior al procedimiento.

Después se compararon los líquidos infiltrados y succionados. El promedio de la cantidad de líquidos que se usaron para la infiltración fue 4972.9 cc de solución de Klein. Por otro lado, el promedio de la cantidad de líquidos que se succionaron durante la liposucción fue de 4356.7 cc. Respecto al balance de líquidos entre líquidos infiltrados y succionados, se evidenció que en 9 pacientes tuvo un valor negativo (lo que significaba que se succionaron más líquidos), mientras que en 27 pacientes el balance tuvo un valor positivo (lo que significaba que se infiltraron más líquidos) y tan solo 1 paciente tuvo un balance de 0 (los líquidos succionados fueron iguales a los líquidos infiltrados).

Adicionalmente, se compararon los pesos de los colgajos. El promedio

*«De forma exploratoria se realizó una prueba de rangos de Wilcoxon de datos relacionados para evaluar las diferencias antes y después de la hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto).»*



del peso del colgajo resecado durante la abdominoplastia fue 858.3 gramos. El colgajo resecado con mayor peso fue de 3540 gramos mientras que el colgajo de menor peso fue de 200 gramos. En la tabla 2 se presentados los resultados obtenidos:

**Tabla 2.** Resumen de resultados

	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	39.79	26	46
Hb prequirúrgica (g/dl)	13.91	10.5	16.1
Hto prequirúrgico (%)	42.08	25.6	47
Hb post quirúrgico (g/dl)	10.81	8.2	13
Hto post quirúrgico (%)	33.08	25.2	38.4
Líquidos infiltrados (cc)	4972.97	2300	9000
Líquidos succionados (cc)	4356.75	1700	7500
Peso del colgajo (gr)	858.37	200	3540
Delta Hb	3.1	-	-
Delta de Hto	8.99	-	-

Teniendo estos datos mencionados, se decidió realizar una correlación de Spearman entre la hemoglobina post quirúrgica y los líquidos succionados, la cual fue de 0.056. Esto significa que no hay una correlación directa entre estas variables. Así mismo, se realizó una correlación entre el hematocrito post quirúrgico y los líquidos succionados el cual fue -0.022, por lo que no hay asociación y una correlación entre el delta de hemoglobina y los líquidos succionados, el cual fue de 0.05 por lo que tampoco había asociación. La edad tampoco se correlacionó con la hemoglobina post quirúrgica, ya que esta presenta un índice de -0.23 por lo que no había asociación.

**Tabla 3.** Correlación de Spearman.

	Edad	Hb Pre	Hto Pre	Hb Post	Hto Post	Infiltrados (c	Succionados	Colgajo (g)	Δ Hb	Δ Hto
Edad	1.000									
Hb Pre	-0,1419	1.000								
Hto Pre	-0,0471	0,8434	1.000							
Hb Post	-0,2335	0,3295	0,1674	1.000						
Hto Post	-0,0397	0,2667	0,1585	0,9154	1.000					
Infiltrados (c	0,0676	-0,2086	-0,2807	0,0369	0,105	1.000				
Succionados	-0,0456	0,0425	-0,1867	0,0566	-0,0221	0,6273	1.000			
Colgajo (g)	-0,0096	-0,112	-0,1505	-0,1685	-0,2203	0,3493	0,3125	1.000		
Δ Hb	0,1282	0,5463	0,5357	-0,5402	-0,5204	-0,1739	0,0592	0,0461	1.000	
Δ Hto	0,0385	0,4434	0,6327	-0,5183	-0,552	-0,2296	-0,0916	-0,0424	0,8198	1.000

Finalmente, se decidió realizar una correlación entre el peso del colgajo y otras variables del estudio. La correlación entre el peso del colgajo y la hemoglobina post quirúrgica fue de -0.16 por lo que no hubo asociación. De igual manera se realizó una correlación entre el peso del colgajo y el delta

de hemoglobina el cual tuvo un coeficiente de 0.046, por lo que no había asociación (Tabla 4).

**Tabla 4.** Correlación con otras variables.

Edad Paciente	Hb pre	Hto pre	Hb post	Hto post	Infiltrados	Succionados	Colgajo	Delta Hb	Delta Hto	Balance Líquidos
33	14,8	45,3	11,6	34,9	3500	3700	380	3,2	10,4	-200
31	13,4	40,7	11,5	33,2	5000	4800	800	1,9	7,5	200
40	14,7	43,2	11,9	35,3	9000	7100	560	2,8	7,9	1900
47	13	39	13	38	4500	3600	430	0	1	900
45	15,3	46,8	10,9	34,4	5000	3000	1100	4,4	12,4	2000
39	13	39	11,1	35	3500	3500	450	1,9	4	0
53	12	38	11,1	36,6	7000	4800	720	0,9	1,4	2200
34	14,1	42,9	11,3	34,1	3500	3100	460	2,8	8,8	400
26	13,6	42,6	10,7	32,9	4000	3000	300	2,9	9,7	1000
56	14,1	43,4	9,8	31,4	2500	1700	300	4,3	12	800
45	14,2	44,5	9,6	28,4	4000	4500	250	4,6	16,1	-500
45	12,1	25,6	8,8	26,7	4800	4600	1170	3,3	-1,1	200
39	13,8	40,4	11,9	35	6000	4900	290	1,9	5,4	1100
41	13,5	43,1	10,2	30,9	7000	6600	2640	3,3	12,2	400
33	14,8	45,3	11,6	34,9	3000	3600	680	3,2	10,4	-600
42	13,1	38,4	11,6	37,7	6500	5900	340	1,5	0,7	600
44	14,4	42,2	10	31,2	5500	3300	200	4,4	11	2200
34	14,1	42,9	11,3	34,1	4500	4000	500	2,8	8,8	500
45	15,3	45,3	12	35,8	4800	4750	1220	3,3	9,5	50
42	15,1	43,7	12,8	38,4	5000	4800	480	2,3	5,3	200
39	15,5	44,1	10,9	33,3	3800	5300	900	4,6	10,8	-1500
40	14,7	45,5	10,8	32,9	3600	3800	280	3,9	12,6	-200
31	14,7	43,4	11,3	35,4	5000	5100	200	3,4	8	-100
37	14,3	46,3	10	30	2300	2000	460	4,3	16,3	300
42	13,8	41,4	10,5	32,7	4000	4500	1600	3,3	8,7	-500
44	16,1	46,8	11,3	36,4	6000	4600	1100	4,8	10,4	1400
32	13,4	38,9	10,3	30,6	7000	6000	3540	3,1	8,3	1000
34	15,1	45,2	11,8	36,9	5000	4200	900	3,3	8,3	800
31	15,2	47	10,4	30,3	6000	6100	990	4,8	16,7	-100
37	14,7	42,8	10,7	30,3	5000	7500	1450	4	12,5	-2500
30	13,5	41,2	11,4	34,5	5000	2200	1100	2,1	6,7	2800
32	13,8	43,3	12,3	38,2	6000	4300	1100	1,5	5,1	1700
47	10,5	34,6	8,4	27,2	6000	4700	1130	2,1	7,4	1300
45	13,2	40,4	8,2	25,6	5700	4950	1020	5	14,8	750
38	12,5	39,7	8,2	25,2	5000	4600	840	4,3	14,5	400
64	13,5	47	10,5	34	5000	2500	700	3	13	2500
33	12,1	37,1	10,5	31,8	5000	3600	1180	1,6	5,3	1400

### Discusión

Considerando los resultados presentados previamente, se puede evidenciar que hay diferencias estadísticamente significativas entre la hemoglobina y el hematocrito pre y post quirúrgicos, ya que el valor de p es menor de 0.05 en la prueba de Wilcoxon; esto significa que la Hb y el Hto post quirúrgicos presentan una reducción significativa respecto a la hemoglobina y hematocrito pre quirúrgicos. Este resultado es esperado ya que en la liposucción inevitablemente se succiona sangre. A pesar de que se encontró una reducción de la hemoglobina y el hematocrito, ninguna paciente requi-

*«El promedio del peso del colgajo reseado durante la abdominoplastia fue 858.3 gramos.»*



rió de transfusión de glóbulos rojos después de la cirugía ni presentó una hemoglobina por debajo de 8 g/dl, parámetros importantes ya que eran los objetivos que se buscaban lograr con la aplicación del ácido tranexámico.

Por otro lado, mediante la correlación de Spearman se obtuvo que no había asociación entre: 1) la hemoglobina post quirúrgica y los líquidos succionados cuyo valor fue 0.056; 2) el hematocrito post quirúrgico y los líquidos succionados con valor de -0.022; 3) el delta de hemoglobina y los líquidos succionados, cuyo valor fue de 0.05; 4) la edad y la hemoglobina post quirúrgica ya con un índice de -0.23; 5) el peso del colgajo y el delta de hemoglobina cuyo coeficiente fue de 0.046; 6) el peso del colgajo y la hemoglobina post quirúrgica cuyo índice fue de -0.16

### **Evidencia previa**

Aunque la evidencia sobre el uso de ácido tranexámico en cirugía plástica es escasa (7) (8) (9), se pueden encontrar estudios interesantes sobre este tema. En 2018 en Rio de Janeiro, Brasil, Consanção et al (5) realizaron un estudio prospectivo en el cual se quería evaluar los efectos del ácido tranexámico en reducir el sangrado perioperatorio en pacientes a quienes se les iba a realizar liposucción. Para esto, el autor dividió un grupo de mujeres en 2 cohortes, una experimental a la cual se le aplicó 10 mg de ácido tranexámico previo a la liposucción y otra cohorte de control que recibió solución salina al 0.9% únicamente. Posterior a la cirugía se realizó una comparación de los niveles de hematocrito y la cantidad de sangre en el volumen de lipoaspirado. Al final, se concluyó que el grupo experimental al cual se le aplicó el ácido tranexámico presentó niveles más altos de hematocrito postoperatorio, menor reducción del hematocrito respecto a los valores iniciales y menor volumen de sangre en lipoaspirado.

El estudio mencionado anteriormente es muy útil ya que tiene rasgos similares al estudio planteado en este artículo. La población del estudio de Consanção tiene características parecidas a la población de nuestro estudio, ya que son mujeres a quienes se les realiza liposucción. Adicionalmente, en ambos estudios se utilizó el hematocrito como medida para definir el sangrado postoperatorio.

A pesar de las similitudes mencionadas, el estudio de Consanção tiene

« Para esto, el autor dividió un grupo de mujeres en 2 cohortes, una experimental a la cual se le aplicó 10 mg de ácido tranexámico previo a la liposucción ...»

importantes diferencias respecto a nuestro estudio. La principal diferencia es que la investigación de Consanção utilizó un grupo de control y un grupo experimental, lo que le permitió comparar los resultados de ambos grupos. En cambio, nuestro estudio solo busca reportar una serie de casos y no se hizo un estudio clínico controlado. Por otro lado, Consanção utilizó la ecuación de Klein para determinar el volumen total de sangre en el lipoaspirado, mientras que para nuestro estudio no se tomó en cuenta esta variable.

### **Implicaciones para la investigación**

La investigación que se realizó tiene como objetivo plantear las bases para realizar investigaciones adicionales que permitan ampliar el conocimiento sobre el uso de ácido tranexámico en cirugía estética. Consideramos que con los hallazgos presentados en este estudio, se pueden realizar investigaciones que involucren una población más grande o grupos experimentales y de control, ya que este tipo de estudios tendrían mayor valor estadístico y epidemiológico.

### **Implicaciones para la práctica**

Los resultados presentados previamente tienen como objetivo brindarle a los profesionales de la salud otra posibilidad en el manejo del sangrado posoperatorio en procedimientos estéticos. Como se mencionó previamente, al controlar el sangrado durante la cirugía se podría asegurar un postoperatorio con menos complicaciones y mayor satisfacción de los pacientes. Es importante aclarar que el estudio solo se plantea una posibilidad de manejo.

### **Conclusión**

Se considera que el ácido tranexámico presenta resultados benéficos incipientes para el manejo del sangrado perioperatorio durante la realización de abdominoplastía más liposucción. Estos resultados sirven como base para realizar estudios con mayor rigor metodológico sobre los efectos de este medicamento en la cirugía estética corporal.

### **Agradecimientos:**

A Olga Janneth Gómez Ramírez, enfermera jefe y epidemióloga de la Universidad Nacional, quien hizo revisión final del estudio y recomendaciones finales.

Financiación: Recursos propios

Correspondencia electrónica: [juanfuentes@javeriana.edu.co](mailto:juanfuentes@javeriana.edu.co)

### **Referencias**

1. Surgery IS of AP. ISAPS International Survey on Aesthetic / Cosmetic Procedures Performed in 2018. 2013;1-16.
2. Dixit V V., Wagh MS. Unfavourable outcomes of liposuction and their management. Indian J Plast Surg. 2013;46(2):377-92.
3. Samdal F, Amland PF, Bugge JF. Blood loss during liposuction using the tumescent technique. Aesthetic Plast Surg. 1994;18(2):157-60.
4. Venkataram J. Tumescent liposuction: A review. J Cutan Aesthet Surg. 2008;1(2):49.
5. Cansanco AL, Condé-Green A, David JA, Cansanco B, Vidigal RA. Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Liposuction. Plast Reconstr Surg. 2018;141(5):1132-5.
6. Colombia M de S. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 (Octubre 4). 1993;1-19.
7. Oliver JD, Deloughery EP, Gupta N, Boczar D, Sisti A, Huayllani MT, et al. Local pro-and anti-coagulation therapy in the plastic surgical patient: A literature review of the evidence and clinical applications. Med. 2019;55(5):1-8.
8. Ghavimi MA, Taheri Talesh K, Ghoreishizadeh A, Chavoshzadeh MA, Zarandi A. Efficacy of tranexamic acid on side effects of rhinoplasty: A randomized double-blind study. J Cranio-Maxillofacial Surg [Internet]. 2017;45(6):897-902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.03.001>
9. Murphy GRF, Glass GE, Jain A. The efficacy and safety of tranexamic acid in cranio-maxillofacial and plastic surgery. J Craniofac Surg. 2016;27(2):374-9.

# Patrones de administración de vancomicina en pacientes críticamente enfermos

## *Vancomycin administration patterns in critically ill patients*

---

Ana María Orjuela Camargo <sup>a</sup>, Giovanni Caviedes Pérez <sup>b</sup>

---

a. Family Medicine Resident, Pontificia Universidad Javeriana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-756X>

b. Pharmacology Professor, Universidad Surcolombiana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-2073>

DOI: 10.22517/25395203.24682

### Resumen

La vancomicina es un antimicrobiano ampliamente utilizado en unidades de cuidado intensivo para el tratamiento de infecciones por cocos Gram positivos. El principal parámetro PK/PD, predictor de la actividad de la vancomicina, es el AUC/MIC mayor a 400, logrado mediante concentraciones plasmáticas del fármaco de 15 a 20 mg/l en el contexto de un paciente con función renal normal. En los pacientes críticos, se generan cambios en los patrones farmacocinéticos que llevan a dosis sub-terapéuticas del antibiótico y monitoreo constante de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, se realizó una búsqueda de la literatura con el objetivo de conocer cuál es el mejor régimen de administración de vancomicina en pacientes críticamente enfermos y establecer los parámetros básicos de prescripción en esta población. Se encontró que la infusión continua de vancomicina se relacionó con mejores resultados, alcanzando más tempranamente los niveles planeados de concentración plasmática. La dosis de carga estuvo en el intervalo de 15 a 30 mg/kg y la dosis de mantenimiento se dio en promedio entre 30 a 40 mg/kg día. La concentración plasmática meta de vancomicina usada en la mayoría de los estudios oscila entre 15 y 20 mg/l. Como conclusión, se obtiene que la forma de administración en infusión continua, muestra mejor resultado, comparada con la administración intermitente; las dosis altas tanto en carga como en mantenimiento son las más recomendadas y no incrementan el riesgo de nefrotoxicidad; las estrategias PK/PD son útiles para el ajuste de la dosis de los pacientes críticamente enfermos.

**Palabras clave:** Vancomicina, dosis de vancomicina, críticamente enfermo.

## Abstract

Vancomycin is an antimicrobial used in intensive care units for the treatment of Gram-positive cocci infections. The main PK/PD parameter, predictor of vancomycin activity, is the AUC/MIC greater than 400; this is reached with plasma drug concentrations of 15 to 20 mg/l in the context of a patient with normal renal function. In critically ill patients, there are changes in the pharmacokinetic patterns that lead to sub-therapeutic doses of the antibiotic and a requirement for monitoring the vancomycin levels. There was reviewed literature on this field to determine the best vancomycin administration regimen in critically ill patients, and to establish the basic prescription parameters in this population. It was found that continuous infusion of vancomycin was associated with better results since it reached the necessary plasma concentration levels earlier. The loading dose was in the range of 15 to 30 mg/kg and the maintenance dose averaged between 30 to 40 mg/kg per day.

The target plasma concentration of vancomycin used in most of the studies ranged between 15 and 20 mg/l. In conclusion, the continuous administration of vancomycin shows better results compared to intermittent administration. High doses in loading and maintenance are the most recommended since these do not increase the risk of nephrotoxicity. Finally, PK/PD strategies are useful for adjusting the dose of critically ill patients.

**Key words:** Vancomycin, vancomycin dose, critically ill.

## Introducción

La vancomicina es un antibiótico tricíclico producido a partir del *Streptococcus orientalis*. Tiene una vida media de 6 a 12 horas, un volumen de distribución de 0,4 a 1 L/K, una unión a proteínas de 50 a 55% (1). La distribución a los tejidos es variable y es afectada por la inflamación y los estados de enfermedad (1). La vancomicina es un compuesto con un peso molecular de 1450 Dalton, no tiene una absorción apreciable por vía oral y es eliminada primariamente por vía renal con un 89 a 90% de recuperación, sin cambios en la orina alrededor de 2 horas después de la administración de una sola dosis (2).

Por varias décadas, la vancomicina se ha utilizado para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, sin embargo, el uso de este medicamento es complejo debido a su comportamiento y a las condiciones propias del paciente, tales como la edad, el peso, las enfermedades concomitantes y la función renal (3), factores que hacen que las

características farmacocinéticas varíen ampliamente la respuesta entre un paciente y otro. La vancomicina pertenece al grupo de los glicopéptidos, los cuales inhiben la fase tardía de la síntesis del peptidoglicano, al inhibir las reacciones de transglicosilación; el blanco primario de la vancomicina es la terminación primarias D-ala - D ala de los precursores (4).

El principal parámetro PK/PD, predictor de la actividad de la vancomicina, es el AUC/MIC mayor a 400 (5); este se alcanza con concentraciones plasmáticas del fármaco de 15 a 20 mg/l en el contexto de un paciente con función renal normal y con una MIC menor a 1(5). El monitoreo de las concentraciones plasmáticas se debe obtener antes de la próxima dosis del estado estable, es decir, antes de la cuarta dosis. No está recomendada la monitoria de la dosis pico de vancomicina (5). La medición de la concentración plasmática de Vancomicina se realiza a pacientes que van a recibir tratamientos prolongados más de 3 días, pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad, pacientes con condiciones patológicas inestables y pacientes que reciben dosis altas del medicamento (5).

Los pacientes con patologías críticas, experimentan cambios corporales representados en variaciones en los compartimientos de agua, alteraciones en el transporte de medicamentos y cambios en la depuración y el metabolismo de los fármacos, lo cual lleva a concentraciones inadecuadas del antimicrobiano con su respectivo impacto en la respuesta clínica. De igual forma, el uso inapropiado de antibióticos contribuye ampliamente a la resistencia bacteriana, llevando a complicaciones, eventos adversos, re-consultas y costos altos de la atención. Todas las intervenciones para mejorar la calidad de prescripción impactan positivamente en el manejo de los pacientes y en el sostenimiento de los sistemas de salud (3).

Esta investigación bibliométrica, busca conocer cuál es el mejor régimen de administración de vancomicina en los pacientes críticamente enfermos, con el objetivo de determinar los parámetros básicos de la prescripción del mismo en esta población.

### **Materiales y Métodos**

Se realizó búsqueda bibliográfica en español e inglés con el objetivo de responder la siguiente pregunta: ¿Cuál es el régimen de administración óptimo de Vancomicina, para los pacientes críticamente enfermos? Los términos utilizados en la búsqueda fueron: dosificación de Vancomicina, críticamente enfermo, Vancomycin, vancomycin dose, critically ill. Se limitó la búsqueda de la literatura desde el año 2011 al año 2021 y se utilizaron los siguientes

buscadores: OVID, SCOPUS, PUBMED, SCIELO y Oxford Academic. Se excluyeron de la búsqueda los artículos de revisión de tema, reportes de caso, metaanálisis, guías de práctica clínica, artículos en población pediátrica y embarazada y revisiones sistemáticas. Para la evaluación de los artículos que fueron seleccionados se utilizó la declaración de Strobe debido a que todos los estudios fueron observacionales. La totalidad de los estudios se almacenaron en un cuadro que contenía el tipo de estudio, la metodología utilizada y los resultados.

### **Resultados**

Una vez realizada la búsqueda en las diversas bases de datos, se identificaron 1561 artículos. Al aplicar los criterios de exclusión se seleccionaron 55 artículos, de los cuales se excluyeron 3 artículos por estar duplicados y 33 artículos por no contener información que responda la pregunta planteada en esta investigación. A los artículos preseleccionados, se les realizó la evaluación crítica con las recomendaciones de la declaración de Strobe, obteniéndose un total de 19 artículos seleccionados para la revisión.

Los estudios seleccionados fueron descriptivos, observacionales, retrospectivos y prospectivos. Se identificaron tres aspectos importantes a evaluar en la forma de dosificar la vancomicina en pacientes críticamente enfermos: la primera, consistente en la forma de administración, ya sea en infusión continua o en infusión extendida o intermitente; la segunda, relacionada con la dosis de carga y de mantenimiento suministrada a este tipo de pacientes y, la tercera, el valor de las concentraciones plasmáticas óptimas para los pacientes críticamente enfermos.

Para la forma de administración se identificaron 4 estudios que compararon la infusión intermitente contra la infusión continua. En todos los cuatro estudios, la infusión continua fue superior para alcanzar más temprana y sostenidamente las concentraciones plasmáticas de vancomicina en el estado estable, con menor tasa de reacciones adversas comparada con la infusión intermitente (Tabla 1). En tres de los cuatro estudios, el tamaño muestral para el brazo de infusión continua fue superior, sin embargo, en el estudio de Wysocki et al (6) realizado en Francia, la distribución de pacientes fue más uniforme; en este estudio se enrolaron 119 pacientes de los cuales 58 fueron tratados con infusión intermitente y 61 con infusión continua; la concentración sérica de vancomicina meta fue de 10 – 15 mg/l para la infusión extendida y de 20 – 25 mg/l para la continua. La duración de la infusión extendida estuvo en promedio de 1 hora; la dosis de carga fue

de 15 mg/k y la dosis de mantenimiento fue de 30 mg/K día para la infusión continua y de 15 mg/k cada 12 horas para la intermitente. La conclusión de este estudio es que la infusión continua se relacionó con mejores resultados dados en alcanzar más tempranamente los niveles de concentración de vancomicina planeados.

**Tabla 1.** Artículos comparativos entre infusión continua e intermitente.

Infusión intermitente versus infusión extendida			
Autor	País	Muestra	Conclusión
Wysocki et al. (6)	Francia	Intermitente: 58 pts. Continua: 61 pts.	La infusión continua fue más efectiva para alcanzar concentraciones de vancomicina
Blot et al. (7)	Australia (Multicéntrico)	Intermitente: 18 pts. Continua: 24 pts.	La infusión continua fue superior comparado con la intermitente.
Tafelski et al. (8)	Alemania	Intermitente: 49 pts. Continua: 76 pts.	La infusión continua es más efectiva con menos tasa de RAM*
Van Maarseveen et al. (9)	Países bajos	Intermitente: 27 pts. Continua: 44 pts.	La infusión continua fue superior a la intermitente.

\*RAM: Reacciones adversas a medicamentos; pts. Pacientes

Para la dosis de carga y de mantenimiento, se identificaron 7 artículos sobre infusión continua (Tabla 2). El tamaño muestral de los artículos es variable, oscilando entre 22 a 348 pacientes; la dosis de carga utilizada en estos estudios va desde 15 mg/k hasta 35 mg/k, siendo una dosis efectiva para alcanzar las concentraciones plasmáticas de vancomicina en la gran mayoría de los estudios, excepto en el de Commandeur et al (10), donde la dosis de carga administrada a 66 pacientes fue de 15 mg/k y no se logró el objetivo planeado.

En tres de los siete estudios, se usó una dosis de carga alta (mayor a 30mg/K), mostrando una alta efectividad para alcanzar tempranamente el estado estable. En el estudio de Spadaro (11) la carga fue mucho menor, comparada con las otras investigaciones, porque buscaron la dosis óptima en pacientes críticos con compromiso de la función renal, logrando demostrar que el normograma de dosis ajustado a depuración de creatinina, fue adecuado para alcanzar las concentraciones plasmáticas. La dosis de mantenimiento osciló entre 20 y 40 mg/k en los siete estudios, siendo estratifi-

*«Para la forma de administración se identificaron 4 estudios que compararon la infusión intermitente contra la infusión continua.»*



cada con base en la función renal como lo muestra Spadaro (11); todas las investigaciones, excepto la de Commandeur et al (10), demostraron efectividad en las dosis usadas. El estudio de Jason y colaboradores (12) representó la muestra más grande con 206 pacientes sépticos, donde administraron dosis altas tanto de carga como de mantenimiento en infusión continua; encontrando que se alcanzó las concentraciones de estado estable de vancomicina de 20 mg/l de manera temprana.

**Tabla 2.** Artículos comparativos de la dosis de carga y de mantenimiento en pacientes que recibieron infusión continua de vancomicina.

Infusión continua				
Autor	Muestra	*DC (mg/k)	DM (mg/K/d)	Conclusiones
Jason A et al. (12)	206 pts.	35	35	Dosis altas, alcanzan tempranamente CPV.
Carricajo et al. (13)	22 pts.	30	30	La dosis es efectiva para alcanzar las CPV.
Commandeur et al. (10)	66 pts.	15	40 a 60	La dosis no fue efectiva en el 50% para alcanzar la CPV.
Baptista JP (14)	104 pts.	15	30	Se alcanzó las CPV a las dosis estudiadas.
Spadaro S (11)	348 pts.	10 - 15	DCr: >50 ml/min: 28; 20-50 ml/min: 20; 10 a 20 ml/min: 15; <10 ml/min: 5-7.	Se alcanzaron las CPV independiente de la función renal.
Lin et al. (15)	26	25	30	Efectiva en pts obesos para alcanzar CVP.
Cristallini et al. (16)	107	35	20 - 40	Dosis efectiva para alcanzar las CPV .

\*DC: Dosis de carga; DM: Dosis de mantenimiento; Dcr: Depuración de creatinina; pts. Pacientes; CPV: Concentraciones plasmáticas de Vancomicina

En ocho estudios, se utilizó la infusión intermitente como forma de administración de vancomicina; el tamaño muestral de los estudios osciló entre 31 y 280 pacientes, con excepción del estudio de Setiawan et al.(17) que analizó una base de datos pre-existente de 1000 muestras de pacientes críticos que recibieron vancomicina (Tabla 3). La dosis de carga usada estuvo en el intervalo de 15 a 30 mg/k, un poco menor a la que reportaron los estudios de infusión continua y la dosis de mantenimiento se dio en promedio entre 15 a 20 mg/K cada 12 horas. En siete de los ocho estudios se alcanzaron las concentraciones del estado estable con las dosis administradas, excepto en el estudio de Villanueva et al. (18) donde a una muestra de 197 pacientes con una dosis de carga de 25 mg/k y una dosis de mantenimiento de 15 a 20 mg/k cada 12 horas, no se lograron los objetivos planeados. El

promedio de tiempo de la infusión del medicamento estuvo entre 60 a 120 minutos.

**Tabla 3.** Artículos comparativos de la dosis de carga y de mantenimiento en pacientes que recibieron infusión intermitente de vancomicina.

Infusión Intermitente					
Autor	Muestra	Carga (mg/k)	Tiempo infusión (Minutos)	Mantenimiento	Conclusiones
Setiawan et al.(17)	10000 muestras	---	120	20 mg/k/cada12 h	Dosis altas para alcanzar CPV.
He J. (19)	280 pts.	25	120	*Dcr alta: 46 mg/K Dcr normal: 35 mg/k	Dosis altas en Dcr aumentada son adecuadas
Dinh. (20)	55 pts.	25	90	Dcr baja: 15-20 mg/k/d; Dcr normal: 50 mg/k/d	Dosis de carga alta, para alcanzar CPV.
Rosini J et al. (21)	99 pts.	30	60	15 mg/k/d cada 12 horas	Dosis de carga alta para alcanza CPV en estado estable más temprano.
Kovacevic et al. (22)	73 pts.	25-30	60	15 mg/k/d cada 12 horas	Modelos PK/PD son útiles para alcanzar CPV.
Álvarez CA et al. (23)	137 pts.	15 -20	90	30 mg/k/d	Dosis adecuadas para lograr CPV con menor incidencia de RAM
Villanueva RD et al. (18)	197 pts.	25	90	15 - 20 mg/k cada 12 horas	No alcanzo la CPV
Truong J et al. (24)	31 pts.	25-30	----	-----	Dosis altas de carga para alcanzar CPV

\*Dcr: Depuración de creatinina; pts. Pacientes; CPV: Concentraciones plasmáticas de Vancomicina; RAM: Reacciones adversas a medicamentos.

La concentración plasmática de vancomicina usada en la totalidad de los estudios oscila entre 15 y 20 mg/l (Tabla4), excepto en la investigación de Carricajo y colaboradores (13), donde se usó una meta alta de 30 mg/l; esta investigación estudió a 22 pacientes cuya depuración de creatinina se encontraba por encima de 50 ml/minuto, concluyendo que las dosis usadas alcanzan estas concentraciones en estado estable, en las 24 horas de administración del medicamento. De igual forma, para el estudio de Wysocki et al. (6) las concentraciones metas utilizadas fueron variables; para la infusión extendida fue de 10 a 15 mg/l, mientras que para la infusión continua fue más elevada (20 a 25 mg/l); estos pacientes fueron admitidos a cuidado intensivo con diagnósticos de neumonía en un 45 % y bacteriemia en un 35 %, el resto con otras condiciones infecciosas; sin embargo, ambas formas de

administración fueron equiparables en lo que corresponde a eficacia clínica y seguridad.

**Tabla 4:** Concentraciones plasmáticas de los estudios.

Autor	Concentración (mg/l)	Autor	Concentración
Jason A et al. (12)	20	Spadaro S (11)	15 - 20
Setiawan et al.(17)	15- 20	Blot et al. (7)	>15
He Juan et al. (19)	> 10 y > 15 CG	Rosini J et al. (21)	>15
Wysocki et al. (6)	IE:10-15; IC:20-25	Lin et al. (15)	15 - 25
Carricajo et al. (13)	30 mg/l	Cristallini et al. (16)	20-30
Commandeura (10)	>25	Tafelski et al. (8)	10-20; 15-20 CG
Dinh et al. (20)	20 - 30	Kovacevic T (22)	15-20
Baptista JP (14)	20 - 30	Álvarez et al. (23)	15-20
Villanueva et al. (18)	15- 20	Truong J et al. (24)	15-20
Van Maarseveen (9)	15-20		

En el estudio de Tafelski et al (8), se utilizaron metas más amplias de 10 a 20 mg/l para infecciones moderadas, bajo el riesgo de nefrotoxicidad; en los casos severos se amplió la meta de 15 a 20 mg/l. Ambos objetivos terapéuticos se alcanzaron con las dosis administradas y la vía de administración empleada.

### Discusión

Los pacientes críticos tienen cambios farmacocinéticos que impactan en el efecto microbicida de la terapia antimicrobiana. El mejor parámetro para medir la vancomicina es el AUC/MIC mayor a 400, siendo las concentraciones plasmáticas de 15 a 20 mg/l, las que más se relacionan con ese valor y representan la concentración del fármaco en el estado estable, con menor riesgo de toxicidad. Concentraciones más bajas son aceptadas en pacientes con falla renal, sin embargo, no deben estar por debajo de 10 mg/l. No existe un consenso claro sobre la dosis a usar; en algunos casos se utilizan normogramas de ajuste dependiendo de las condiciones propias del paciente como de la función renal. La dosis recomendada de acuerdo a las guías de monitoreo de vancomicina (2,25,26) es de 15 a 20 mg/k cada 8 o 12 horas, ajustándose de acuerdo al resultado de los niveles plasmáticos; de igual forma, para los pacientes críticos se recomienda una dosis de carga de 25 a 30 mg/k.

Los pacientes con patologías de alta gravedad tienen cambios estructurales en los compartimentos de agua, en concentraciones de proteínas y en la capacidad de depuración tanto renal como hepática, generando cambios en las concentraciones del fármaco con impacto sobre el beneficio clínico y

*«Estudios como el de Kuti et al. (27) y Pate et al. (28),  
soportan el uso de la vancomicina en infusión intermitente,  
a dosis de 4 gramos al día ...*



la presentación de reacciones adversas. Nuestra búsqueda encontró datos muy similares a lo recomendado previamente, las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los estudios oscilan entre 15 a 20 mg/l; algunas investigaciones utilizan metas de concentraciones plasmáticas más elevadas (6,13,10,20,14,15,16), debido a los cambios farmacocinéticos del paciente crítico y a la susceptibilidad de los gérmenes en unidades de cuidado intensivo.

La dosis de carga es necesaria para alcanzar el estado estable más tempranamente; en promedio, antes de la quinta vida media. Dosis de carga mayores a 20 mg/k se encontraron en nuestra búsqueda; decisión médica sustentada en los cambios que presentan los pacientes críticos en la función renal. La depuración de creatinina, se encuentra elevada, llevando a niveles plasmáticos bajos de los medicamentos que se eliminan por esta vía; la vancomicina, en condiciones de hiperfiltración lleva a disminución de los niveles plasmáticos.

Estudios como el de Kuti et al. (27) y Pate et al.(28), soportan el uso de la vancomicina en infusión intermitente, a dosis de 4 gramos al día para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) con MIC elevadas; dato que contrasta con nuestros resultados, donde se recomienda el uso en infusión continua. La vancomicina tiene un comportamiento farmacocinético / farmacodinámico (PK/PD) mixto, es decir, es concentración dependiente del tiempo, lo que hace que tenga características similares a la de los beta-lactámicos, sin pertenecer a este grupo, teniendo mejor optimización de su acción bactericida al estar en concentraciones plasmáticas altas por encima de la MIC, lo cual explica los resultados de las diversas investigaciones encontrados en nuestra búsqueda.

La dosis de mantenimiento encontrada fue en promedio de 30 mg/ k día dividida en dos o tres administraciones; lo que se relaciona con lo recomendado en las guías de manejo (2,25,26); sin embargo, dosis altas como las usadas en el estudio de Dinh et al. (20) son soportadas por los cambios de hiperfiltración y aumento en el gasto cardiaco que presentan estos pacientes. El estudio de Fernández de Gatta y colaboradores (29) reclutaron pacientes con neoplasias hematológicas con infección por diferentes especies

de Staphillococcus y diferentes estadios de la función renal; concluyeron que según la simulación de Montecarlo se requiere dosis altas de vancomicina de hasta 4 gramos/ día, con depuraciones de creatinina mayores a 120 ml/minuto. Las dosis altas del glicopéptido deben ser consideradas en los casos de infecciones por Staphillococcus aureus con MIC mayor de 1, lo que se correlaciona en el estudio de Canut y colaboradores (30), donde tomaron pacientes de España, Bélgica y Reino unido, con sepsis por MRSA, encontrando que el 25% de estas infecciones tenían una MIC de 2, y la dosis de vancomicina requerida para tratamiento fueron 4 gramos día, administrados 1 gramo cada 6 horas.

La depuración renal aumentada en pacientes críticos fue descrita en el estudio de He Juany colaboradores (19), donde utilizaron dosis de 46 mg/k día con el fin de alcanzar niveles terapéuticos bajos, de 10 mg/l y 15 mg/l para los casos severos. En este estudio, se usaron dosis altas de vancomicina con valores bajos de concentraciones plasmáticas; esto es explicado por el incremento en la eliminación del medicamento dado por el fenómeno de hiperfiltración. Este dato es similar con el estudio de Uddy colaboradores (31) donde muestran que el 65% de los pacientes que ingresan a unidad de cuidado intensivo tienen depuración de creatinina elevada, con subsecuente bajas concentraciones de vancomicina ( $p < 0,01$ ) cuando se usan dosis diarias menores a 30 mg/k. Para el estudio de Ocampo Martínez y colaboradores (32) se reportó una proporción alta de concentraciones de vancomicina insuficiente, debido a la rápida eliminación y una disminución en la vida media del medicamento, secundaria a la hiperfiltración. Sumado a esto, las bajas concentraciones de vancomicina, llevan a una disminución del área bajo la curva como parámetro farmacocinético de absorción y a una pobre respuesta farmacodinámica del medicamento; el estudio recomienda dosis altas de vancomicina para contrarrestar este fenómeno. Para los casos de falla renal con depuración de creatinina disminuida, el estudio de Spadaro y colaboradores (11), muestra un ajuste de dosis acorde con los valores de la depuración de creatinina, sin incremento en las reacciones adversas. La concentración plasmáticas meta usada en esta investigación, fue de 15 a 20 mg/l, sin embargo, en pacientes con caída del filtrado glomerular, la meta se puede ampliar hasta 10 mg/l (2).

El riesgo de nefrotoxicidad está asociado a niveles altos de vancomicina, sin embargo, en nuestra revisión no se encontró incremento de los de las reacciones adversas a medicamentos, incluso usando dosis altas, como lo

muestra el estudio de Jason y colaboradores (12). Los regímenes intermitentes de administración de vancomicina muestran incremento lineal en el riesgo de toxicidad renal comparado con la dosis continua, como lo muestra el estudio de Patel (28), donde se administraron dosis de vancomicina de 1, 2, 3 y 4 gramos día en intervalos de 12 horas, encontrándose compromiso de la función renal en el 10, 16, 25 y 34%, respectivamente.

Las estrategias de ajuste de dosis acorde a los principios PK/PD y la simulación de Montecarlo, son mecanismos efectivos para alcanzar las concentraciones planeadas de vancomicina en pacientes críticamente enfermos. Kovacevic y colaboradores (22), estudiaron pacientes que recibieron vancomicina en infusión extendida de 1 hora, aplicando modelos PK/PD, para alcanzar concentraciones plasmáticas de 15 a 20 mg/l; concluyeron que esta estrategia fue efectiva y la dosis promedio calculada fue de 1 gramo cada 12 horas. Las estrategias PK/PD, en el momento, son ampliamente utilizadas para el abordaje de pacientes que reciben cualquier tipo de antimicrobiano dentro del contexto del uso seguro de medicamentos.

### **Conclusiones**

La forma de administración en infusión continua, muestra mejor resultado, comparada con la administración intermitente; las dosis altas tanto en carga como en mantenimiento fueron recomendadas, sin incrementar el riesgo de nefrotoxicidad. Las estrategias PK/PD, son útiles para el ajuste de la dosis de los pacientes críticamente enfermos, con óptimos resultados.

**Financiamiento:** Ninguno

**Conflictos de intereses:** Los autores han declarado que no existen intereses en competencia.

Correspondencia electrónica: [ana\\_orjuela@javeriana.edu.co](mailto:ana_orjuela@javeriana.edu.co)

### **Referencias**

1. Macdougall c, Chambers HF. Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos antibacterianos. En: Bruton L, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman & Gilman. McGrawHill, 12 th ed. 2011; p. 1539-1542.
2. Ryvak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 35-39. doi: 10.1086/491712.
3. Martínez González, NA; Coenen, S; Plate, A; et al. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *British medical Journal Open*, 2017 Jun 13;7(6): e016253. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016253.
4. van Bambeke F; van Laethem Y. Glycopeptide antibiotics from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 2004; 64 (9): 913-936. doi: 10.2165/00003495-200464090-00001.

5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* . 2020. volume 77(11): 835- 863. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
6. Wysocki M, Delatour F, Faurisson FO, Rauss A, et al. Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001. Vol. 45(9): 2460–2467. doi: 10.1128/aac.45.9.2460-2467.2001.
7. Blot S, Kourenti D, Akova M, Bassetti M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Critical Care* 2014, 18: R99. doi: 10.1186/cc13874.
8. Tafelski S, Nachtigall I, Troegerb U, Dejaa M, et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J. Infect. Public Health*. 2015. 8, 355–363. doi: 10.1016/j.jiph.2015.01.011.
9. van Maarseveen EM, Gipmans S, Vasbinder E, Petjak M, van Zanten AR. Switching From Intermittent to Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients: Toward a More Robust Exposure. *Ther Drug Monit*. 2016. Volume 38 (3): 398-401. doi: 10.1097/FTD.0000000000000295.
10. Commandeura D, Giacardi C, Deserts MD, et al. Monitorage de la vancomycine en réanimation: étude rétrospective de 66 patients. *Med Mal Infect*.41 (2011) 410–414. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.01.012>
11. Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, Capuzzo M, et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiology*. 2015, 15: 95. doi: [10.1186/s12871-015-0065-1](https://doi.org/10.1186/s12871-015-0065-1).
12. Jason A. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, June 2011. Vol. 55 (6): 2704–2709. doi: 10.1128/AAC.01708-10.
13. Carricajo A, Forgeot A, Morel J, Auboyer C, Zeni F, Aubert G. Ajustement de la posologie de la vancomycine administrée en perfusion continue chez des patients de réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010, 29, 55–57. doi: 10.1016/j.annfar.2009.12.002.
14. Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, Freitas R et al. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram. *Critical Care*. 2014, 18: 654. doi: [10.1186/s13054-014-0654-2](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0654-2).
15. Lin H, Yeh DD, Levine AR. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Critical Care*. 2016, 20: 205. doi: [10.1186/s13054-016-1363-9](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1363-9).
16. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, et al. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016 , 60 (8): 4750-4756. doi: [10.1128/AAC.00330-16](https://doi.org/10.1128/AAC.00330-16).
17. Setiawan E, Suwannoi L, Montakantikul P, Chindavijak B. Optimization of Intermittent Vancomycin Dosage Regimens for Thai Critically Ill Population Infected by MRSA in the Era of the “MIC Creep” Phenomenon. *Acta Med Indones*. January 2019. Vol 51 (1): 10 – 18. <https://www.researchgate.net/publication/333016162>.
18. Villanueva RD, Talledo O, Neely S, White B, Celii A, Cross A, Kennedy R. Vancomycin dosing in critically ill trauma patients: The VANCTIC Study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019, 87 (5): 1164- 1171. doi: 10.1097/TA.0000000000002492.

19. He J, Yang ZT, Qian X, Zhao B, Mao EQ, et al. A higher dose of vancomycin is needed in critically ill patients with augmented renal clearance. *Transl Androl Urol* 2020; 9(5):2166-2171. doi: [10.21037/tau-20-1048](https://doi.org/10.21037/tau-20-1048).
20. Dinh H, Duy A, Nguyen A, Delattre I, Trong T, et al. Determination of optimal loading and maintenance doses for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: Population pharmacokinetic modelling and simulations for improved dosing schemes. *Int. J. Antimicrob. Agents* .2019; 54, 702–708. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.018.
21. Rosini JM, Pharm D, Laughner J, Levine BJ. A Randomized Trial of Loading. Vancomycin in the Emergency Department. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015, Vol. 49(1) 6–13. doi: 10.1177/1060028014556813.
22. Kovacevic T, Miljkovic B, Kovacevic P, Dragic S, Momcicevic D, et al. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *J Crit Care*. 2020; 55, 116–121. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.10.012.
23. Álvarez CA, Giuliano CA, Haase KK, Thompson KA, et al. Empiric Weight-Based Vancomycin in Intensive Care Unit Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am. J. Med. Sci.* 2014, 348 (5): 371-376. doi: [10.1097/MAJ.0000000000000262](https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000262).
24. [Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA](#). Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J*. 2012; 42 (1): 23-29. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02459.x.
25. Zhi-Kang YE, Yao-Long Chen et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71: 3020–3025. doi: 10.1093/jac/dkw254.
26. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98. doi: 10.2146/ajhp080434.
27. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(2):116-23. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01885.x.
28. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin. Infect. Dis*. 2011;52(8):969-74. doi: 10.1093/cid/cir078.
29. Fernández de Gatta M, Santos Buelga D, Sanchez- Navarro A, Domínguez-Gil A, García MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet* . 2009;48(4):273-80. doi: 10.2165/00003088-200948040-00005.
30. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascon AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2012; 31:2227-35. doi: 10.1007/s10096-012-1560-7.
31. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit. Care Med*.2014; 42:520-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000029.
32. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *J Antimicrob Agents*; 2012; 39:332-7. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.12.008).

# Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

## *Use of antibiotics and antimicrobial resistance in the Neonatal Intensive Care Unit*

---

Juan Pablo García-Henao <sup>a</sup>, Juan Manuel García-Ríos <sup>b</sup>, Yonatan Andrés Naranjo-Arango <sup>c</sup>, Julián Grajales-Rojas <sup>d</sup>, Luis Gabriel Vinasco-Sánchez <sup>e</sup>.

---

- a. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5099-2149>
- b. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4104-0792>
- c. Medical student. Internal Medicine Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-9823>
- d. MD. Pediatric and Neonatology Specialist. Universidad Tecnológica de Pereira. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9260-6493>
- e. MD. Pediatric and Infectiology Specialist. Universidad Tecnológica de Pereira. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7146-6647>

DOI: 10.22517/25395203.24631

### Resumen

La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal en los países en desarrollo. Los neonatos, en particular los prematuros, tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas, por lo que el manejo con antibióticos constituye la terapia más frecuente en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), estimándose en hasta un 70%. La presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioticoterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias deletéreas para los pacientes; su inespecificidad la caracteriza como un reto diagnóstico, por lo que diferentes autores han diseñado estrategias para determinar neonatos candidatos a terapia antimicrobiana.

La microbiología permanece en contacto estrecho con la clínica ya que conocer los gérmenes frecuentemente asociados a la sepsis neonatal ayuda a determinar el espectro antibiótico a usar. De igual forma, el conocimiento de la farmacología antibiótica es clave puesto que el tratamiento antibiótico no es inocuo y puede asociarse a aumento de morbilidad o mortalidad. El tiempo de evolución y los factores de riesgo maternos están asociados a los gérmenes responsables esperados, ya descritos por múltiples estudios descriptivos a nivel mundial.

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el manejo de infecciones en los recién nacidos ha generado un aumento en la resistencia antibiótica, lo que a su vez lleva a tasas más altas de fallo terapéutico con el uso de las terapias antibióticas empíricas. A razón de lo anterior, los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos juegan un papel determinante para monitorear el cambio en la resistencia a nivel local para ajustar y homogeneizar la práctica médica que logre regular el uso de antibióticos y mitigar la emergente resistencia bacteriana.

**Palabras clave:** Farmacorresistencia microbiana, neonatología, programas de optimización del uso de los antimicrobianos, cuidado intensivo neonatal, antibacterianos.

### **Abstract**

Neonatal sepsis constitutes one of the main causes of neonatal mortality in developing countries. Newborns, particularly premature newborns, have a higher risk of bacterial infections that result in frequent administration of antibiotics in the Neonatal Intensive Care Units (NICU), which is estimated to be as high as 70%. The clinical presentation of neonatal sepsis is non-specific, prompting the early use of empirical antibiotic prescription to avoid adverse consequences in the patients. Its non-specificity characterizes it as a challenging diagnostic, this aspect led several authors to design strategies to determine which newborns are true candidates for antimicrobial therapy.

Microbiology is closely linked to clinical practice. Thus, knowing the most frequent bacteria associated with neonatal sepsis will be closely related to the antibiotic spectrum that should be used to treat it. Furthermore, knowledge on basic pharmacology is key inasmuch as the antimicrobial treatment is not innocuous and can be related to an increase in mortality and morbidity. Clinical course and maternal risk factors are associated with the expected responsible germs that are already described in multiple descriptive studies worldwide.

Indiscriminate use of broad-spectrum antibiotics for the management of newborn infections is leading to antibiotic resistance increase. At the same time, this is related to even higher rates of therapeutic failure with empiric antimicrobial treatment. Based on this, Antimicrobial Stewardship Programs play a determinant role to monitor the changes in local resistance to adjust and homogenize medical practice to regulate the use of antibiotics and mitigate the emergent and threatening antimicrobial bacterial resistance.

**Key words:** Drug resistance, microbial, neonatology, antimicrobial stewardship, intensive care, neonatal, antibacterial agents.

## Introducción

La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal en los países en desarrollo (1) con datos que estiman más de un millón de muertes en todo el mundo cada año (2). Se reportan aproximadamente 7 casos por cada 1,000 nacidos vivos (NV), lo que incrementa a 162 casos/1,000 NV en aquellos neonatos con muy bajo peso al nacer (< 1,500 gr) (3).

Los neonatos, en particular los prematuros, tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas que en el 70% de los casos (2,4) se tratan con antibióticos, siendo la terapéutica más frecuente en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal-UCIN. Además, la presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioticoterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias deletéreas para los pacientes (2,4).

Dentro de los eventos relacionados con el uso de antibióticos en los neonatos se encuentra la alteración de la colonización intestinal, el riesgo incrementado de colonización por *Candida* y posterior candidiasis invasiva y mayor riesgo de muerte (2). Además, existe mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, muerte y sepsis de inicio tardío con la duración prolongada de antibióticos, por lo que la terapia antibiótica no queda exenta de efectos adversos graves en los escenarios donde los cultivos salen negativos. De hecho, más del 95% de los neonatos en UCIN reciben antibiótico empírico, pero solo 1-5% tienen hemocultivos iniciales positivos (4).

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el manejo de infecciones en los recién nacidos ha generado un aumento en la resistencia antibiótica, lo que a su vez lleva a tasas más altas de fallo terapéutico con el uso de las terapias antibióticas empíricas (1). A razón de lo anterior, los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos juegan un papel determinante para monitorear el cambio en la resistencia a nivel local para ajustar y homogeneizar la práctica médica que logre regular el uso de antibióticos y mitigar la emergente resistencia bacteriana.

«...la presentación clínica de la sepsis neonatal es inespecífica en muchas ocasiones, lo que hace que la antibioticoterapia empírica se inicie tempranamente para evitar consecuencias...»

*«De aquellos artículos relevantes, se realizó una revisión de las referencias para identificar más artículos que nos fueran útiles.»*



### **Estrategia de búsqueda**

El propósito de este documento es realizar una revisión de tema acerca del uso de antibióticos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, el rol que puede tener el Programa de Vigilancia de Uso de Antibióticos y el impacto de la resistencia a antibióticos que se advierte por su uso excesivo e inadecuado; esta revisión servirá como una referencia académica de consulta frente a las bases farmacológicas de los antibióticos más usados en la UCIN, con adición de una propuesta de algoritmo de interpretación de antibiograma útil en la práctica clínica. Por lo anterior, se realizó una búsqueda bibliográfica entre el 20 de septiembre y el 26 de septiembre de 2020, con el objetivo de identificar artículos cuyos resultados estuvieran relacionados con resistencia antimicrobiana en UCIN, programas de vigilancia de uso de antibióticos y los esquemas farmacológicos frecuentemente usados en UCIN. Dicha búsqueda se realizó en MEDLINE / PUBMED, SCIENCE DIRECT, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Centro para Control de las Enfermedades (CDC), Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a Antibióticos (EUCAST) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) utilizando los Medical Subject Headings (MeSH) “Intensive care, Neonatal” AND “Antibiotic use” AND “Drug Resistance” AND “Antimicrobial Stewardship”, en las diferentes combinaciones permitidas.

Los artículos analizados se escogieron entre el período 2010-2020, si un texto más antiguo tuviera contenido de gran relevancia para la revisión de tema, se haría la excepción. Tras realizar una lectura de los resúmenes de artículos disponibles, el texto completo de artículos potencialmente elegibles se obtuvo para realizar una lectura completa. De aquellos artículos relevantes, se realizó una revisión de las referencias para identificar más artículos que nos fueran útiles. Los criterios de inclusión fueron: artículos relacionados con humanos, estudios observacionales descriptivos, revisiones de tema y comunicados de las sociedades oficiales. Se excluyeron aquellos artículos que tuvieran información duplicada por compartir resultados con otros estudios y aquellos que por consenso no aportaran al propósito de esta revisión de tema. Un total de 89 artículos fueron considerados para lectura, de los cuales se utilizaron 62 para el desarrollo de este documento.

« Para esto, el autor dividió un grupo de mujeres en 2 cohortes, una experimental a la cual se le aplicó 10 mg de ácido tranexámico previo a la liposucción ...»

### Resultados

1. Esquemas antibióticos más usados y razón de uso en la Unidad de Cuidado Neonatal -UCIN

De acuerdo a la edad de aparición, la sepsis neonatal se puede dividir en Sepsis de Inicio Temprano (EOS, por sus siglas en inglés), caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas en las primeras 72 horas de vida (5); o Sepsis de Inicio Tardío (LOS, por sus siglas en inglés), la cual ocurre entre las 72 horas y 7 días de vida en neonatos a término (6). Este tiempo de aparición de los síntomas, junto con una adecuada historia clínica y un completo examen físico tienen un papel fundamental en la elección del antibiótico apropiado (7).

Dado los potenciales desenlaces negativos asociados con sepsis neonatal (8), los antibióticos usados para tratar esta entidad usualmente incluyen beta-lactámicos como ampicilina, oxacilina, cefotaxime, piperacilina-tazobactam, y meropenem. Adicionalmente, también se incluyen glucopéptidos como vancomicina y los aminoglucósidos. La terapia antibiótica empírica debe ser guiada a partir de los patrones de resistencia locales y los microorganismos más comunes presentes en cada UCIN (9).

Actualmente, la terapia antibiótica de primera línea recomendada para el manejo de la EOS es el uso de ampicilina combinada con un aminoglucósido, generalmente gentamicina ya que cubre los microorganismos más comunes como *Escherichia coli* y el *Streptococcus Beta hemolítico* del grupo B (SGB), predominantes en este grupo de edad (10). Sin embargo, debido al aumento de Bacilos Gram Negativos (BGN) productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en esta población (11), se requiere realizar vigilancia estrecha a los patrones locales de susceptibilidad.

Una ventaja adicional del esquema de ampicilina más gentamicina es el efecto sinérgico observado en modelos animales y de laboratorio para cubrimiento de *Listeria monocytogenes*, el cual es un germen que puede ocasionar patología en este grupo etario y en pacientes inmunosuprimidos (12). En caso de que se sospeche meningitis, cefotaxime puede ser adicionado

como un agente empírico, ya que la ceftriaxona, dada la alta unión a proteínas en neonatos, no se recomienda debido al alto riesgo de encefalopatía aguda por bilirrubina y el riesgo de acidosis láctica (13). Se ha propuesto otra alternativa de manejo empírico inicial que incluye la combinación de ampicilina y cefotaxime. Sin embargo, existe evidencia de que en EOS esta combinación conduce a mayor resistencia por parte de las bacterias Gram Negativas en las UCIN (14,15).

En cuanto a los pacientes con LOS, diferentes estudios han demostrado que la mayoría de organismos aislados en esta población son susceptibles a gentamicina más flucloxacilina, y gentamicina más amoxicilina (16). El *Staphylococcus Coagulasa Negativo* (SCN) representa más del 50% de los aislamientos en este tipo de pacientes, pero su verdadera contribución a la sepsis no está claramente definida ya que no es sencillo determinar si es un agente contaminante o un verdadero agente patógeno. Los SCN son organismos de baja virulencia que típicamente causan enfermedad silente, con sepsis fulminante en menos del 1% de los casos (17). No existe evidencia suficiente del beneficio de administrar vancomicina empírica para la LOS, por lo que se recomienda su uso como segunda línea o en aquellos pacientes con un microorganismo susceptible a este antibiótico (18). El uso de cefalosporinas en este tipo de pacientes no confiere beneficio en el espectro antimicrobiano sobre la combinación de otros beta-lactámicos y aminoglicósidos (19). En la Tabla 1 resumimos las condiciones clínicas, agentes etiológicos, tratamientos de elección, y duraciones de tratamiento a los cuales el clínico puede verse encontrado en la UCIN (20).

*«Este tiempo de aparición de los síntomas, junto con una adecuada historia clínica y un completo examen físico tienen un papel fundamental en la elección del antibiótico apropiado.»*



**Tabla 1.** Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Condición clínica	Agentes etiológicos	*Tratamiento de elección	Duración de tratamiento
Sepsis de inicio temprano	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SGB</li> <li>- <i>E. coli</i></li> <li>- <i>Lysteria monocytogenes</i></li> <li>- Otras bacterias Gram negativas: <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Acinetobacter</i>, y <i>Pseudomonas</i></li> </ul>	Ampicilina + Aminoglucósido	10-14 días
Sepsis de inicio tardío	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Estafilococos coagulasa negativos</i></li> <li>- <i>E. Coli</i></li> <li>- <i>S. aureus</i></li> <li>- SGB</li> </ul>	Ampicilina + Aminoglucósido o Cefotaxime	10-14 días
Meningitis	<p><b>De inicio temprano</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SGB</li> <li>- <i>E. Coli</i></li> </ul> <p><b>De inicio tardío</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Estafilococos coagulasa negativo</i></li> <li>- Gram negativos</li> </ul>	Cefalosporinas de 3° generación: cefotaxima	14-21 días
Neumonía	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SGB</li> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> <li>- <i>H. influenzae no tipificable</i></li> <li>- <i>S. aureus</i></li> <li>- <i>E. coli</i>,</li> <li>- <i>Klebsiella</i></li> </ul>	Empírico: Ampicilina + Aminoglucósido Considerar adicional Vancomicina para cubrir MRSA	7-10 días para Neumonía no complicada
Infección del tracto urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>E. Coli</i></li> <li>- Otras <i>Enterobacterias: Klebsiella</i>,</li> <li>- <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Salmonella</i> y <i>Serratia</i>.</li> </ul>	Empírico: Ampicilina + Aminoglucósido Hospitalizados con infecciones de inicio tardío: Vancomicina + Aminoglucósido para cubrir SCN y MRSA	7-14 días
Osteomielitis y artritis séptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. aureus</i></li> <li>- <i>E. coli</i></li> <li>- SGB</li> </ul>	Vancomicina + Aminoglucósido o Cefalosporina de 3° generación.	4-6 semanas 8 semanas en casos de osteomielitis por MRSA
Conjuntivitis del recién nacido.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. aureus</i></li> <li>- <i>H. influenzae no tipificable</i></li> <li>- <i>S. pneumoniae</i></li> <li>- Bacilos gram negativos entéricos</li> <li>- SGB</li> <li>- <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>- <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>- <i>Virus del herpes simple</i></li> </ul>	Antibiótico tópico en pomada o solución	7-10 días N. gonorrhoeae: Dosis única de Ceftriaxona IM o IV. Chlamydia: Eritromicina oral por 14 días o azitromicina por 3 días.
Onfalitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>S. aureus</i></li> <li>- <i>Streptococcus</i> del grupo A</li> <li>- GBS</li> <li>- Bacilos gramnegativos: incluidos <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> y <i>Pseudomonas</i></li> </ul>	Penicilina antiestafilocócica + Aminoglucósido. Si alta prevalencia de MRSA: Vancomicina en lugar de penicilina antiestafilocócica.	10 días

\*Esquemas de tratamiento antibiótico en las infecciones neonatales (20). SGB: *Streptococcus* Beta hemolítico del grupo B, MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, SCN: *Staphylococcus Coagulasa Negativo*.

## 2. Farmacología de los antibióticos usados en la UCIN

Los antibióticos más usados en la Unidad de Cuidado Neonatal se agrupan en tres grandes grupos: a) los beta-lactámicos; b) los aminoglucósidos; c) los gluco péptidos. A continuación, se presenta cada grupo y se describe el mecanismo de acción:

### A. Beta-lactámicos:

#### a Penicilinas:

- Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina
- Isoxazolilpenicilinas: oxacilina
- Ureidopenicilinas: piperacilina

#### b Cefalosporinas:

- 1ra generación: cefalexina, cefazolina, cefalotina
- 3ra generación: cefotaxime
- 4ta generación: cefepime

#### c Carbapenémicos:

- Meropenen
- Imipenen

**Mecanismo de acción:** agentes bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la inhibición de la transpeptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. Esta alteración produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, por lo que no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no posean pared bacteriana (21,22).

### B. Aminoglucósidos

- Gentamicina
- Amikacina

**Mecanismo de acción:** Una vez en el citoplasma, se unen al ARN 16s en la subunidad ribosómica 30s, lo que altera la traducción del ARNm y, por lo tanto, conduce a la formación de proteínas truncadas o no funcionales (23).

El mecanismo de la actividad bactericida de la gentamicina aún no se ha dilucidado por completo, pero se proponen que las proteínas truncadas se colocan en la pared celular, comprometiendo la permeabilidad de la membrana. Otros también sugieren que la acumulación de especies reactivas de oxígeno puede conducir a la muerte bacteriana (23).

## B. Glucopéptidos

- Vancomicina

**Mecanismo de acción:** ejerce su efecto bactericida al inhibir la polimerización de peptidoglicanos en la pared bacteriana; se une a la D-alanil D-alanina evitando así la síntesis y polimerización de N-Acilmurámico y N-Acetilglucosamina dentro de la capa de peptidoglicano. Esta inhibición debilita las paredes de las células bacterianas y, en última instancia, provoca la fuga de componentes intracelulares, lo que da como resultado la muerte de las células bacterianas Gram positivas (24).

### 3. Gérmenes más frecuentes en UCIN

Los microorganismos patógenos más usuales en los casos de sepsis neonatal en general son: Klebsiella spp, Staphylococcus aureus metilino resistente (SAMR), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp, Neisseria meningitidis, Streptococcus spp y E.Coli (1,3). Los BGN representan casi la mitad de todos los hemocultivos de los recién nacidos (1,3) .

La EOS es causada en un 43% por SGB, seguido por E. coli en un 29%(2). Por otro lado, la LOS es causada en un 70% por microorganismos Gram-positivos, principalmente por SCN (48%) y S. aureus (8%). Aunque la LOS por BGN es menos frecuente (23%) se asocia con mayor mortalidad (19-36%) (2,4).

En un estudio realizado en México con pacientes que tenían EOS y LOS se encontró que las bacterias más frecuentes en EOS son las Enterobacterias (67.6%) y Streptococcus spp. (17.6%) (25). En el caso de la LOS también ocuparon el primer lugar las Enterobacterias (44.9%), siendo Klebsiella pneumoniae el microorganismo más común, seguidas por Staphylococcus spp. (34.7%). De las enterobacterias nosocomiales aisladas se encontró que el 40% eran productoras de BLEE (25). Hallazgos similares han sido encontrados en otros estudios (26).

Dharmapalan y colaboradores reportaron en su trabajo que aproximadamente la mitad de los aislamientos de S. aureus eran metilino-resistentes, y en el caso de los gérmenes Gram-negativos se reportaban tasas elevadas de resistencia para ampicilina, gentamicina y cefotaxime en K. pneumoniae y E. coli (27).

« *Esta inhibición debilita las paredes de las células bacterianas y, en última instancia, provoca la fuga de componentes intracelulares ...»*

#### **4. Resistencia que los gérmenes más frecuentes en UCIN pueden desarrollar ante los antibióticos de más frecuente uso**

La resistencia antibiótica puede ser generada por duraciones inapropiadas de tratamientos, una concentración insuficiente del antibiótico en el sitio de infección, uso de antibióticos de mala calidad, o por un mal uso/sobreuso (28). El aumento en la resistencia antibiótica en los patógenos tanto Gram-negativos como Gram-positivos, involucrados en las infecciones de los neonatos hospitalizados en las UCIN, genera limitaciones y dificultades a la hora del manejo adecuado de estos pacientes, lo que lleva a un aumento en la morbimortalidad neonatal (1,28).

##### **a. Bacilos Gram Negativos**

Entre las especies cultivadas más comunes de BGN se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter cloacae*.

En el caso de Latinoamérica, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, y *P.aeruginosa* son los gérmenes aislados con mayor frecuencia en la población neonatal. Preocupan las tasas de infección general en UCIN y UCI pediátrica, las cuales son más altas en América Latina comparado con los países desarrollados (5-36% vs 6-15%). Adicionalmente, un tercio de los pacientes en UCIN mueren, siendo mayor en los neonatos con bajo peso al nacer y aquellos con infecciones por BGN (29).

Estos patógenos son a menudo resistentes por lo menos a una clase de antibióticos usados de forma estándar en el tratamiento de los neonatos, incluyendo betalactámicos y aminoglucósidos. Entre los mecanismos de resistencia expresados se encuentran la producción de enzimas que inactivan o alteran el sitio diana del antibiótico (Ej: betalactamasas, carbapenemasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos), disminución de la permeabilidad al antibiótico (cierre de porinas) y remoción del antibiótico dentro de la bacteria (bombas de expulsión) (28,30).

La resistencia que expresa *E. coli* es multifactorial, y se da principalmente por la producción de betalactamasas, las cuales son enzimas que median la destrucción de los betalactámicos por medio de la hidrólisis. Se ha observado un aumento en la prevalencia de cepas de *E. coli* con BLEE que les confieren resistencia contra penicilinas, cefalosporinas (primera hasta cuarta generación, con excepción de las cefamicinas), y aztreonam, por lo que se convierten en un reto a la hora de su tratamiento. La resistencia por medio de betalactamasas tipo AmpC también se presenta en cepas de *E. coli*

pero es menos común que la producción de BLEE. Las betalactamasas tipo AmpC inactivan cefalosporinas, betalactámico/inhibidor de betalactamasas, cefamicinas (e.j cefoxitin) y aztreonam. *E. coli* también puede adquirir carbapenemasas, lo que le confiere resistencia contra todos los betalactámicos. En el caso de *Klebsiella* y *Enterobacter spp* la resistencia también se da por medio de BLEE y AmpC, aunque cabe recordar la emergente presencia de *Klebsiella* y *Enterobacter* resistente a carbapenémicos (30).

Por su parte, *Pseudomonas aeruginosa* posee resistencia por múltiples mecanismos entre los que se encuentran la producción de betalactamasas, bombas de expulsión y cierre de porinas, lo que hace que antibióticos como las penicilinas de espectro ampliado, cefalosporinas y carbapenémicos puedan ser ineficaces en el tratamiento. Además, pueden desarrollar resistencia a fluoroquinolonas al realizar cambios mutacionales en la DNA girasa o topoisomerasa. La resistencia a los aminoglucósidos se produce debido a la presencia de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos o genes codificadores de metilasas. La selección de una terapia antibiótica apropiada es compleja en las infecciones causadas por *P. aeruginosa* (30).

#### **b. Staphylococcus aureus meticilino-resistente (SAMR)**

Es probable que los recién nacidos adquieran el *S. aureus* a través del canal de parto, la lactancia, el contacto con las personas o el entorno circundante. Es alarmante el aumento de las tasas de colonización por SAMR en los neonatos hospitalizados comparados con los no hospitalizados (31).

Después del desarrollo de las penicilinas semisintéticas resistentes a betalactamasas en la década de los 50, se informaron distintos brotes de *S. aureus* resistentes a la meticilina (3,32). Hoy en día, se ha observado un incremento constante en los hemocultivos con SAMR, pasando de 0,9% en 1990 a 13% en el año 2000 (33). Las tasas de colonización por SAMR en neonatos oscilan entre el 5 y 50%, en comparación con SAMS que está entre el 18 y 81% (3).

La resistencia ocurre por la adquisición y expresión del gen *mecA*, el cual codifica la proteína de unión a la penicilina 2a (PBP-2a), lo que conlleva a una muy baja afinidad por la mayoría de los antibióticos betalactámicos. También es común que los SAMR, en especial las cepas asociadas al cuidado de la salud posean mayor resistencia a macrólidos y clindamicina por medio de modificaciones ribosomales y bombas de expulsión. En el caso de las quinolonas la resistencia ocurre por sobreexpresión de bombas de expulsión y mutaciones de la topoisomerasa IV y girasa (32).

## 5. Impacto del uso inadecuado de antibióticos en UCIN

El uso inadecuado de antibióticos trae consigo consecuencias en materia de salud y economía. Schulman y cols. realizaron un estudio retrospectivo de cohortes en 127 Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) en California donde incluyeron 52,061 pacientes (34), en el estudio se evidenció que la Tasa de Uso de Antibióticos (TUA) variaba en 40 veces entre las UCIN (desde 2.5% paciente-días hasta 97.1% paciente-días)(34). Adicionalmente, no hubo relación alguna entre la TUA y la infección demostrada, Enterocolitis Necrotizante (EN), volumen de casos quirúrgicos, o mortalidad en UCIN (34). A partir de este tipo de estudios, se puede inferir que hay una alta prescripción de antibióticos que carece de justificación y adherencia a información epidemiológica local para hacer un uso racional. Consecuentemente, el uso indiscriminado y prolongado de antibióticos lleva a efectos indeseados como alteraciones en la microbiota intestinal de recién nacidos (RN), EN, ototoxicidad, hepatotoxicidad, anomalías hematológicas, nefrotoxicidad, y necesidad de obtener muestras sanguíneas repetidamente (35,36). Las manifestaciones de infección neonatal temprana son sutiles, promoviendo el uso empírico y temprano de antibióticos para evitar el retraso del tratamiento de una verdadera infección, exponiendo cerca del 100% de la población pretérmino extremo a ampicilina y a un aminoglucósido (37-40).

La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad a la cual aparece la resistencia ya que se ve condicionada por la aparición de mecanismos enzimáticos fácilmente compartidos a través de plásmidos entre las bacterias. Los mecanismos de resistencia son resultado de la presión selectiva que ejercen los antibióticos, por lo tanto, a mayor exposición habrá mayor aparición de resistencia (41). El constante crecimiento de la RAT llevará a que en 2050 mueran 10 millones de personas al año, con un costo mundial de 100 trillones de dólares (42). Se estima que Latino América contribuirá con 392,000 muertes al año para 2050, a causa de RAT (42). La sepsis es una afección que preocupa cada vez más a la Organización Mundial de la Salud (OMS), pues es una prioridad para el cuidado de la salud por su contribución a la mortalidad y morbilidad

*«La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad..»*



global (43,44). Se estima que habrá una incidencia de 3 millones de casos anuales de Sepsis Neonatal (SN) y 1,2 millones de casos anuales de Sepsis Pediátrica (SP) (45). A pesar de lo anterior, hay insuficiente información de países de bajos y medianos ingresos para calcular la carga global para SN y SP, por lo tanto, se requiere mayor investigación en este campo (45). La relación entre casos de sepsis, mortalidad, y morbilidad puede ser todavía más sombría ante el contexto de RAT, pues la gama de antibióticos a utilizar se vuelve cada vez más estrecha, encaminando la práctica clínica a una era post-antibiótica.

Países en situación de pobreza, con infraestructura precaria, y provisión inequitativa en cuidado de la salud, son factores que contribuyen a alta incidencia de SN (46). En el sur de Asia, la incidencia de SN puede ser hasta cuatro veces mayor que la reportada en Inglaterra y Estados Unidos (47). La etiología es característicamente diferente en los países en vía de desarrollo, siendo los BGN los culpables de más del 60% de las infecciones, siendo los tres agentes principales *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, y *Acinetobacter spp* (47). En Brasil se realizó un estudio prospectivo de 10 años de vigilancia de infecciones nosocomiales en la UCIN a cargo de Couto y cols., quien describió que el 64,1% de 290 aislamientos de *Klebsiella pneumonia* y el 19,2% de 104 aislamientos de *Escherichia coli* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación(48). *Staphylococcus aureus* también ocupa un lugar importante en la tasa de infecciones neonatales adquiridas en el hospital en África y el sur de Asia, mientras que los *Staphylococcus* coagulasa-negativo son más frecuentes en Latino América y el medio oriente (49). Algo en común entre los *Staphylococcus* es la posibilidad de desarrollar resistencia a la oxacilina y cefazolina, lo que haría que el germen fuese denotado como resistente a la meticilina. La estrategia que resta para tratar estos gérmenes, y más aún en bacteremia, es la vancomicina, un glucopéptido que requiere vigilancia de niveles plasmáticos, ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, y que resulta en nefrotoxicidad con su uso prolongado (21).

El sobretratamiento de sepsis con cultivos negativos, la escasez de estudios de vigilancia de resistencia en la comunidad y en el hospital, y la dificultad de acceso a métodos microbiológicos de rápido diagnóstico, son

« Se estima que habrá una incidencia de 3 millones de casos anuales de Sepsis Neonatal (SN) y 1,2 millones de casos anuales de Sepsis Pediátrica, »

factores que han condicionado el alto grado de resistencia a antibióticos de primera línea (ampicilina, gentamicina, y cefalosporinas de tercera generación) (47,50,51). Otras conductas que contribuyen a aumento de la resistencia se han descrito, tales como tratamientos que no estaban orientados por patógeno, la falta de la práctica del control antimicrobiano, no tratar la infección y tratar la colonización o el contaminante, no detener el tratamiento cuando haya evidencia de curación o cuando la infección sea poco probable (52). Colombia atraviesa actualmente un desafío con las bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, pues bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Enterobacter spp* expresan enzimas capaces de hidrolizar carbapenémicos, antibióticos de última línea contra bacterias resistentes a otros betalactámicos como las cefalosporinas (53). Ante esta adversidad, los costos en atención en salud, la estancia hospitalaria, y la mortalidad se verán incrementados.

## **6. Papel del Antibiograma y los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos en la UCIN**

El clínico tratante es quien debe decidir qué infantes tratar, con qué tratar, y qué tanto tiempo tratar (54). La intención de los Programas de Vigilancia de Uso de Antibióticos (PVUA) es reducir el uso inapropiado de los antibióticos con base en 5 pilares fundamentales llamados las “Cinco-D” (41): Diagnóstico, Fármaco (Drug), Dosis, Duración, y De-escalamiento. La baja especificidad de los signos clínicos, la presencia de un examen físico normal en presencia de verdadera infección, la presencia de síntomas sugestivos de infección pero que sean ocasionados por otro tipo de patología, y la ausencia de paraclínicos con suficiente sensibilidad para excluir la infección neonatal, son factores que dificultan el diagnóstico (55). En ocasiones, el crecimiento microbiológico en los cultivos no es evidente pero el neonato persiste con manifestaciones clínicas compatibles con sepsis, razón por la cual el tratamiento antibiótico es continuado (55). Es importante considerar las manifestaciones clínicas propias de la prematuridad y la prescripción de Profilaxis Intra Parto como dos condicionantes de que los cultivos sean negativos y las manifestaciones no correspondan a una infección neonatal (55). Son estos escenarios los que justifican el desarrollo de estrategias que faciliten al clínico tomar las decisiones frente al inicio o no del antibiótico.

Debido a que una baja proporción de neonatos que reciben antibióticos cursan con una verdadera infección bacteriana, Yang y cols. en 2012 desarrollaron una herramienta para reducir la tasa de uso de antibióticos en la

UCIN (56): Neonatal Bacterial Infections Screening Score (NBISS), por su denominación original en inglés, es una herramienta que integra factores de riesgo maternos, presentación clínica, y parámetros de laboratorios de pacientes recién admitidos a la UCIN (56). En total, son 25 criterios en el NBISS, distribuidos de la siguiente forma: 5 factores de riesgo maternos, 15 criterios clínicos y 5 parámetros de laboratorio (Tabla 2).

**Tabla 2.** Criterios del Neonatal Bacterial Infections Screening Score- NBISS

Factores de riesgo maternos	*Puntaje
<input type="checkbox"/> Ruptura prematura o prolongada de membranas (>18 horas)	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Fiebre materna periparto	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Tamización materna positiva para SGB	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Piuria materna	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Líquido amniótico con meconio o corioamnionitis	<input type="checkbox"/> 1
Presentación clínica del neonato	Puntaje
<input type="checkbox"/> Frecuencia respiratoria >60 respiraciones por minuto	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Retracción torácica severa	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Aleteo nasal	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Quejido/Gruñido	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Convulsiones	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Fontanela abultada	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Pus por oído	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Eritema alrededor de cordón umbilical u ombligo	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Temperatura >37.7 °C ó <35.5 °C	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Letargia o inconsciencia o movimientos disminuidos	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Incapacidad para alimentarse	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> Incapacidad completa de succionar	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Cianosis	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Llenado capilar disminuido	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Shock	<input type="checkbox"/> 1
Parámetros de laboratorio	Puntaje
<input type="checkbox"/> Leucocitosis o Leucopenia	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Relación Neutrófilos Inmaduros/Totales (Razón I/T) >0.2	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Proteína C-Reactiva >6 mg/L	<input type="checkbox"/> 8
<input type="checkbox"/> IgM >20 mg/dl	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> Necesidad de realizar estudio de Líquido Cefalorraquídeo	<input type="checkbox"/> 1

\*Puntaje de Tamización para Infecciones Bacterianas Neonatales. Un puntaje >8, con variables ponderadas, puede realizar diagnóstico de Infección Bacteriana, ayudando en la decisión de administrar antibióticos a neonatos recién admitidos a UCIN. Adaptada de: Yang, TN et al. (56).

En la investigación de Yang et al., los casos definidos como Infección Bacteriana (IB) en neonatos se establecieron a través de hemocultivos po-

sitivos, urocultivo positivo, cultivo de LCR positivo, o neumonía (56). Tras la exclusión, 250 pacientes fueron examinados (250/254), de los cuales hubo diagnóstico de IB en 29. Ponderando la Proteína-C Reactiva (PCR) con 8 puntos si es elevada, y con 5 puntos a los siguientes criterios clínicos: fontanela abultada, pus del canal auditivo, eritema alrededor del ombligo, reducción de movimientos espontáneos e incapacidad para alimentarse, generó un valor de 0.60 para la curva Característica Operativa del Receptor (ROC). El diagnóstico de IB podría hacerse con un puntaje ponderado > 8 puntos (56). De igual forma, otras estrategias para detectar RN con riesgo de sepsis neonatal temprana se han desarrollado con el objetivo de orientar la decisión de inicio oportuno de antibiótico (39,57,58).

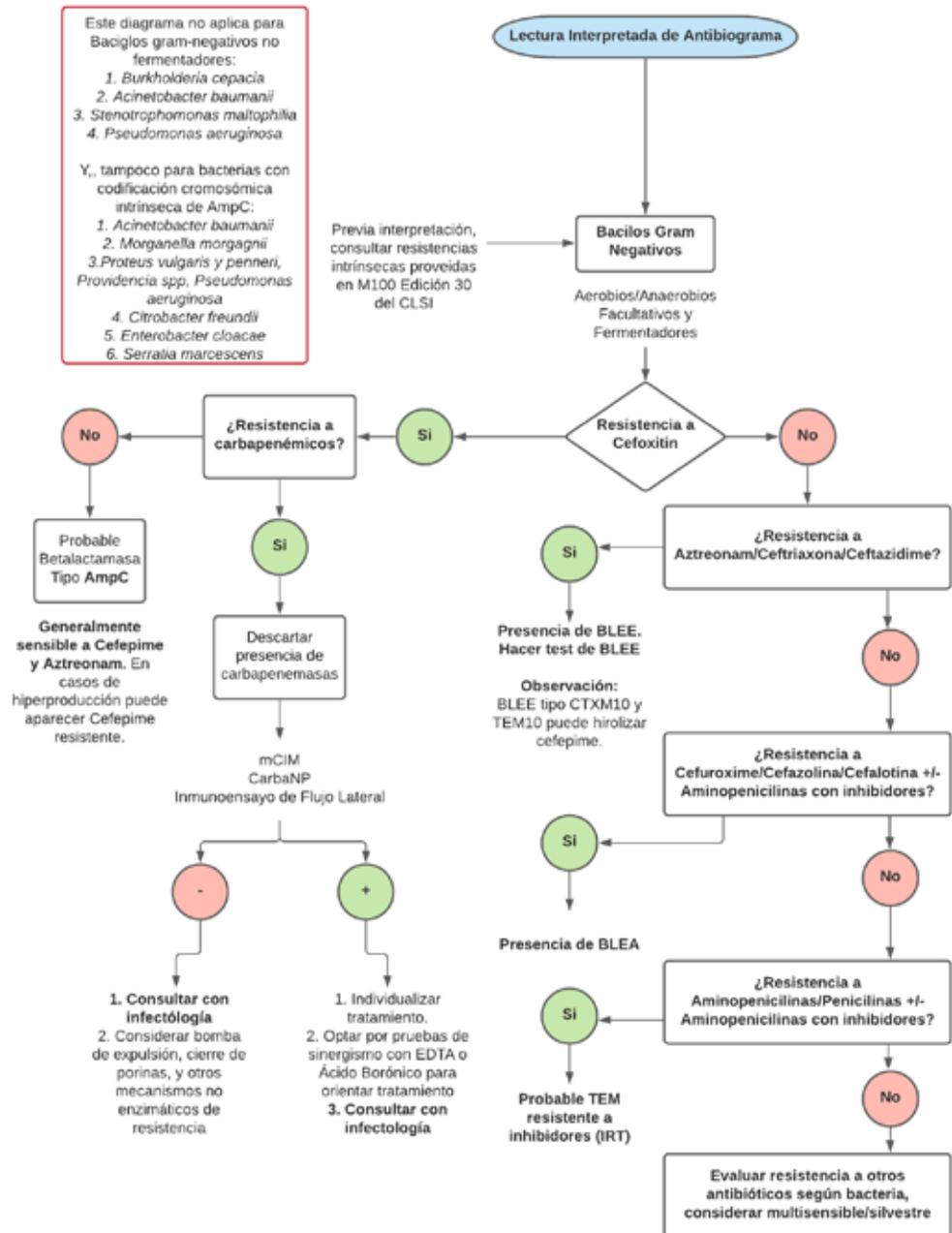
El Centro para Control de las Enfermedades (CDC) ha estado a la vanguardia en la lucha contra el uso inapropiado de los antibióticos y la prevención de la RAT. Una de las campañas más reconocidas se implementó en el año 2002 a través de 12 pasos para prevenir la RAT en pacientes hospitalizados(59). El primer estudio que evaluó la adherencia a los 12 pasos del CDC encontró que el principal paso al cual no hubo adherencia fue al “Tratamiento orientado a patógeno” (39% de todas las terapias inapropiadas) (52).

En el año 2011, el CDC lanza la campaña Get Smart (60), cuyo objetivo se fundamentó en los cinco componentes de un PVUA, haciendo hincapié en que el Fármaco (Drug), utilizado como terapia empírica, debe estar orientado por la epidemiología local y los antibiogramas acumulados. Es de gran valor la lectura interpretada del antibiograma para hacer una elección adecuada del antibiótico, pues identificar el patrón de resistencia puede evitar aumentar la mortalidad por ayudar a De-escalar, interrumpir, o continuar la terapia antibiótica empírica (60). (Figura 1).

*«La resistencia antibiótica (RAT) se ha convertido en un problema debido a que la velocidad a la cual se desarrollan los antibióticos nuevos se ve superada por la velocidad.»*



**Figura 1.** Interpretación de Antibiograma en Bacilos Gram Negativos Aerobios/Anaerobios Facultativos Fermentadores. (Ej. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)



\*BLEE= Betalactamasa de Espectro Extendido, IRT= Inhibitor Resistant TEM, CLSI= Clinical and Laboratory Standards Institute. Este algoritmo no aplica para BGN No Fermentadores tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Es importante tener presente que hay bacterias que producen betalactamasas AmpC cromosómico como lo son *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, entre otros. Puede consultar las pruebas fenotípicas de detección y diferenciación de cabapenemasas en Villegas et al. (64).

\*\* Figura de elaboración propia.

Los reportes de cultivos también son útiles para distinguir entre un germen que genera una verdadera infección (*Staphylococcus coagulasa-positivo*) y un germen colonizante o contaminante (*Staphylococcus coagulasa-negativo*). De igual modo, es fundamental conocer la susceptibilidad intrínseca de los gérmenes más frecuentemente aislados, ampliamente divulgadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Evaluación de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) (61–63), donde se describe a *Klebsiella pneumoniae* como intrínsecamente resistente a ampicilina, al igual que *Enterococcus faecium*, y *Enterobacter spp.*

Un PVUA debe tener un equipo integrado, idealmente, por un neonatólogo, médico especialista en enfermedades infecciosas, un especialista en prevención de infecciones, un experto en bio-informática, y una enfermera de cuidado neonatal (55). La participación de todos los profesionales dependerá de la disponibilidad de recursos del centro de salud. El equipo tiene la responsabilidad de cuantificar e informar métricas que consideren importantes para implementar cambios y hacer el PVUA sostenible (Tabla 3). El equipo debe apoyarse de los datos microbiológicos institucionales para establecer su terapia empírica por gérmenes de mayor frecuencia de aislamiento. Es importante considerar la homogeneización de la práctica frente a Infección Neonatal entre los clínicos encargados de tomar las decisiones (55).

*«El equipo tiene la responsabilidad de cuantificar e informar métricas que consideren importantes para implementar cambios y hacer el PVUA sostenible (Tabla 3).»*



**Tabla 3.** Métricas útiles de vigilancia de uso de antibióticos para la UCIN

Mandatos primarios	Mandatos Secundarios	Métricas
Evite uso redundante de antibióticos	Reduzca el uso concomitante de antibióticos con espectro anti anaeróbico.	DOT con uso concomitante de piperacilina/tazobactam, meropenem, o imipenem con metronidazol >1 día.
Reduzca el uso de antibiótico de amplio espectro	Reduzca el uso de profilaxis antibiótica para procedimientos quirúrgicos limpios Reduzca el uso de vancomicina Reduzca el uso de cefalosporinas de tercera generación.	DOT con profilaxis perioperatoria no basada en cefazolina para cirugía cardíaca.
Reduzca la duración del uso del antibiótico	Evite el uso prolongado de profilaxis postquirúrgica Evite el uso prolongado en sepsis con cultivos negativos.	DOT con profilaxis perioperativa >48 horas Rango intercuantil de DOT duración de tratamiento en sepsis con cultivos negativos.
Evite la terapia inadecuada	Reduzca episodios de mismatch fármaco-germen para el tratamiento de LOS.	DOT de terapia inadecuada por cada 100 LOS evaluados.

\*DOT (Días de Tratamiento/Days of Treatment); LOS (Sepsis de Inicio Tardío/Late Onset Sepsis). Tomada de: Cantey & Patel (55).

### Conclusiones

La existencia de antibióticos redujo dramáticamente la mortalidad por infecciones bacterianas, si bien su eficacia puede disminuir con el uso prolongado, inadecuado y en escenarios no indicados debido a la gran amenaza de la resistencia antibiótica que pueden desarrollar las bacterias. La eficiencia de transmisión de resistencia por mecanismos de conjugación hace aún más preocupante la velocidad en la que puede aparecer la resistencia, venciendo la tasa a la cual se producen nuevos antibióticos.

Se puede concluir que es un reto terapéutico el escenario de EOS y LOS. Esto se ve reflejado en la necesidad de desarrollar estudios que permitan diseñar estrategias para facilitar a los clínicos en la toma de decisiones frente a cuando debe iniciar terapia antimicrobiana en un neonato. No es despreciable el impacto que tiene el uso de antibióticos, indicados o no, sobre el neonato, pues se relaciona a condiciones fatales como ECN o injuria renal.

Es necesario realizar vigilancia estricta de los gérmenes responsables de las infecciones neonatales y de los patrones de resistencia. El uso racional

de antibióticos con base en la epidemiología local debe ser la premisa que impere en la práctica médica. El entrenamiento de los médicos tratantes acerca de la microbiología y el tratamiento orientado debe hacer parte de la formación continua. Se requieren estudios que busquen determinar la carga de la infección neonatal a causa de gérmenes resistentes a antibióticos y diseñar y validar estrategias que busquen propender por el uso racional de antibióticos, como el NBISS. La implementación de un PVUA debe hacerse por fuera y dentro de la UCIN, con el objetivo de homogeneizar la práctica médica de uso de antibióticos.

**Financiamiento:** El proyecto fue autofinanciado.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaramos que no tenemos algún conflicto de interés.

**Correspondencia electrónica:** [juan.garcia@utp.edu.co](mailto:juan.garcia@utp.edu.co)

## Referencias

1. Khaliq A, Rahman SU, Gul S, ur-Rehman Z, Khan MA, Shaheryar ZA, et al. Emerging antimicrobial resistance causing therapeutic failure in neonatal sepsis. *Biocatal Agric Biotechnol* [Internet] 2019 [cited Sep 21 2020];20:101233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101233>
2. Tzialla C, Borghesi A, Perotti GF, Garofoli F, Manzoni P, Stronati M. Use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(SUPPL.4):27–9.
3. Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-Resistant Organisms in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):26–32.
4. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic Use and Misuse in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];39(1):61–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.003>
5. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];88:S69–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70019-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70019-1)
6. Tsai M, Hsu J, Chu S, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors for Adverse Outcome in Neonates With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020];33(1):e7–13. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-201401000-00008>
7. Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, BATTERY JP. Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):680–4.
8. Guttormsen H-K, Baker CJ, Nahm MH, Paoletti LC, Zughair SM, Edwards MS, et al. Type III Group B Streptococcal Polysaccharide Induces Antibodies That Cross-React with Streptococcus pneumoniae Type 14. *Infect Immun* [Internet] 2002 [cited Sep 21 2020];70(4):1724–38. Available from: <https://iai.asm.org/content/70/4/1724>
9. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act: Table 1. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2012 Mar;97(2):F141–6. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2007.120709>

10. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;127(5):817–26. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2217>
11. Chandel DS, Johnson JA, Chaudhry R, Sharma N, Shinkre N, Parida S, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in India in rural and urban settings. *J Med Microbiol* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;60(4):500–7. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.027375-0>
12. MacGowan A, Wootton M, Bowker K, Holt HA, Reeves D. Ampicillin-aminoglycoside interaction studies using *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 1998 [cited Sep 21 2020] 1;41(3):417–8. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/41.3.417>
13. Robertson A, Fink S, Karp W. Effect of cephalosporins on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* [Internet] 1988 [cited Sep 21 2020] Feb;112(2):291–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347688800726>
14. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020] 1;129(5):1006–15. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0541>
15. Guttormsen H-K, Baker CJ, Nahm MH, Paoletti LC, Zughaier SM, Edwards MS, et al. Type III Group B Streptococcal Polysaccharide Induces Antibodies That Cross-React with *Streptococcus pneumoniae* Type 14. *Infect Immun*. 2002 Apr;70(4):1724–38.
16. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet] 2011 [cited Sep 21 2020] 1;96(1):F4–8. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2009.178483>
17. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan;96(1):F4–8.
18. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical Outcome of Cephalothin Versus Vancomycin Therapy in the Treatment of Coagulase-negative Staphylococcal Septicemia in Neonates: Relation to Methicillin Resistance and *mec A* Gene Carriage of Blood Isolates. *Pediatrics* [Internet] 1999 [cited Sep 21 2020] 1;103(3):e29–e29. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.103.3.e29>
19. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act: Table 1. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012 Mar;97(2):F141–6.
20. Esper F. Postnatal Bacterial Infections. Elsevier Inc.; 2020. 789–808 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-56711-4.00048-1>
21. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol* [Internet] 2010 [cited Sep 21 2020];37(3):547–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.06.004>
22. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Heal Pharm* [Internet] 1997 [cited Sep 21 2020] Jun 15;54(12):1420–33. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/54/12/1420/5150134>
23. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Heal Pharm*. 1997 Jun;54(12):1420–33.

24. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 Feb;18(1):28–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.10.003>
25. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):317–23.
26. Pokherl B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological Profile of Neonatal Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit ( Nicu ) in a Tertiary Care Hospital : Prevalent Bugs and. *BMC Pediatr*. 2018;18(208):1–8.
27. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High reported rates of antimicrobial resistance in Indian neonatal and pediatric blood stream infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e62–8.
28. Domonoske C, Severson K. Antimicrobial Use and Bacterial Resistance in Neonatal Patients. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2009;21(1):87–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2008.09.002>
29. Berezin EN, Solórzano F. Gram-negative infections in pediatric and neonatal intensive care units of Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(8):942–53.
30. Oliphant CM, Eroschenko K. Antibiotic Resistance, Part 2: Gram-negative Pathogens. *J Nurse Pract* [Internet]. 2015;11(1):79–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.10.008>
31. Dong Y, Glaser K, Speer CP. New Threats from an Old Foe: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Neonates. *Neonatology*. 2018;114(2):127–34.
32. Oliphant CM, Eroschenko K. Antibiotic resistance, Part 1: Gram-positive pathogens. *J Nurse Pract* [Internet]. 2015;11(1):70–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2014.09.018>
33. Khairulddin N, Bishop L, Lamagni TL, Sharland M, Duckworth G. Emergence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia among children in England and Wales, 1990-2001. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):378–9.
34. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas G V., Bennett M V., Gould JB. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics* [Internet]. 2015 May 1;135(5):826–33. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3409>
35. Perna E. The use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Neonatal Nurs* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020];22(2):64–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2015.11.003>
36. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res*. 2005;51(3):269–74.
37. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2004 Aug;51(4):939–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395504000422>
38. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* [Internet] 2009 [cited Sep 21 2020] 1;123(1):58–66. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3423>

39. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Nov 1;128(5):e1155–63. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3464>
40. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020], 19;28(2):141–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
41. Pulia M, Redwood R, May L. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet] 2018 [cited Sep 21 2020];36(4):853–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862718300646>
42. Neill JO'. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. 2014;(December).
43. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020] 1;170(2):107. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.3241>
44. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Feb;193(3):259–72. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC>
45. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* [Internet] 2018 [cited Sep 21 2020];6(3):223–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
46. Das JK, Rizvi A, Bhatti Z, Paul V, Bahl R, Shahidullah M, et al. State of neonatal health care in eight countries of the SAARC region, South Asia: how can we make a difference? *Paediatr Int Child Health* [Internet] 2015 [cited Sep 21 2020];27;35(3):174–86. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046905515Y.0000000046>
47. Chaurasia S, Sivanandan S, Agarwal R, Ellis S, Sharland M, Sankar MJ. Neonatal sepsis in South Asia: Huge burden and spiralling antimicrobial resistance. *BMJ*. 2019;364.
48. Couto RC, Carvalho EAA, Pedrosa TMG, Pedrosa ÊR, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* [Internet] 2007 [cited Oct 10 2020];35(3):183–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655306011485>
49. Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* [Internet] 2005 [cited Oct 10 2020];365(9465):1175–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360571881X>
50. WHO. Model Lists of Essential Medicines [Internet] 2021 [cited Oct 10 2020] Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. 2017;(March).
51. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2015 [cited Sep 21 2020];34(3):267–72. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-201503000-00010>
52. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care Units and Adherence With Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2009 [cited Sep 21 2020];28(12):1047–51. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-200912000-00005>

53. Esparza G. Bacterias Gram negativas resistentes a carbapenemicos en Colombia: un desafío continuo al sistema de salud. *Infectio*. 2020;24(2):55–6.
54. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* [Internet] 2016 [cited Sep 21 2020];28(2):141–9. Available from: <http://journals.lww.com/00008480-201604000-00004>
55. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020];28(2):247–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.005>
56. Yang Y-N, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Chen H-L, Chen C-J. A Strategy for Reduction of Antibiotic Use in New Patients Admitted to a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Neonatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];53(4):245–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.06.009>
57. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns  $\geq 34$  Weeks' Gestation. *Pediatrics* [Internet] 2014 [cited Sep 21 2020] 23;133(1):30–6. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2013-1689>
58. Kaiser Permanente. Probability of Neonatal Early-Onset Sepsis Based on Maternal Risk Factors and the Infant's Clinical Presentation [Internet] 2018 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/research/InfectionProbabilityCalculator.aspx>
59. CDC. CDC promotes campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings. [Internet] 2002 [cited Sep 21 2020]; Available from: <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r020326.htm>
60. Patel SJ, Saiman L. Principles and Strategies of Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol* [Internet] 2012 [cited Sep 21 2020];36(6):431–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.06.005>
61. Weinstein PM. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI. 2018;27:210–4.
62. EUCAST. Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes [Internet] 2020 [cited Sep 21 2020] Disponible en: [https://EucastOrg/Expert\\_Rules\\_and\\_Intrinsic\\_Resistance/](https://EucastOrg/Expert_Rules_and_Intrinsic_Resistance/). 2020;(3.2):1–12.
63. Public Health. Gram Positive Organisms antiobiogram. [Internet] 2017 [cited Sep 21 2020] Disponible en: <http://publichealth.lacounty.gov/acd/docs/Antibiogram/4GramPosTable.pdf>.
64. Villegas MV, Jiménez A, Esparza G, Appel TM. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *Infectio* [Internet] 2019 [cited Sep 21 2020]9;23(4):388. Available from: <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/808>

# Toxicological diagnosis in the critical patient: The challenge

---

Diana Ávila Reyes <sup>a</sup>, Bayron David García Pasichana <sup>b</sup>, Juan Camilo Galvis Mejía <sup>c</sup>, José Fernando Gómez González <sup>d</sup>, Marisol Villadiego Molinares <sup>e</sup>, Mateo Aguirre Flórez <sup>f</sup>, Jessica Alejandra González Cuellar <sup>g</sup>

---

- a. Technological University of Pereira-UTP, for its acronym in Spanish.
  - b. Critical Medicine and Intensive Care Research Group - GIMCCI, for its acronym in Spanish. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7140-5046>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-010X>
  - c. Critical Medicine and Intensive Care Program Specialization. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9826-8598>
  - d. Intensivist Physician. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2789-314X>
  - e. Director of the Critical Medicine and Intensive Care Research Group, the Critical Medicine Specialization, and Director of the Intensive Care Program of Technological University of Pereira-UTP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3942-8560>
  - f. MSc Toxicology from the National University of Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0365-562X>
  - g. MD. Foundation University of Health Sciences- FUCS. MD. Foundation University of Health Sciences- FUCS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9973-6848>
- DOI: 10.22517/25395203.24603

## Abstract

**Introduction:** A high percentage of patients who survived to poison will be transferred to the Intensive Care Unit (ICU) to continue their management in relation to the severity of the poisoning, and possible complications that arise in this scenario. The clinical results will depend on several factors, such as the ingested dose, the characteristics of the substance, the time of medical attention, and the pre-existing state of health of the patient.

**Objective:** To review the clinical behavior of poisonings in the critically ill patient.

**Recent findings:** The data bases that yielded relevant bibliographical results were Web of Sciences, Scopus, PubMed, SciELO, and bibliographic references published between 2012 and 2020 were chosen.

**Conclusions:** The clinical behavior of poisonings in the critically ill patient is atypical. The intensivist must have an in-depth knowledge of the behavior and pathophysiology of the toxins since making a medical diagnosis on the

stage of the critically ill patient is challenging. The integration of all possible medical tools is required to achieve this in the absence of clinical history, and the implementation of early management strategies is necessary to reach physiological restoration by using a continuous evaluation approach. The severity of poisoning in the critically ill patient demands interdisciplinary management that includes assessment by Clinical Toxicology.

**MeSH Keywords:** Toxicology, blood poisoning, acute toxicity, critically ill, critical care.

### **Introduction**

Poisoning continues to be a public health problem in the world. According to the World Health Organization (WHO), more than 900,000 people die annually from self-inflicted injuries, and particularly in Colombia, there are poisonings associated with agricultural activity, and accidental and environmental poisonings (1). The poisonings correspond to 1-3% of the income to the emergency department (2). The underreporting of cases is ostensibly high and often these patients present severe symptoms that require support management in the intensive or intermediate care units (2). It is calculated that the admission of patients to the ICU corresponds to 10-15% of the cases which generally present multiple organ failure and high risk of death due to the severity of poisoning, or other basic factors that worsen the clinical course of the patients (comorbidities). The toxicological diagnosis in settings outside the intensive care unit is largely based on the data obtained from the anamnesis, and on the findings of the physical examination, by associating the set of clinical signs with the possible agents, this process is also called toxidromes (3). The classification in toxidromes allows the clinician to quickly diagnose and identify the possible causative agent and apply an early implementation of therapeutic strategies that have an impact on the clinical results (4). However, there may be multiple agents poisoning scenarios or situations that may mask the typical clinical signs of toxidrome and confuse the clinician; particularly in the ICU setting where are confounding variables that hinder the correct toxicological diagnosis. Given the complexity of the clinical scenario, it is ideal to have a toxicology specialist to guide the identification of the agents involved (6). Interventions aimed at emerging physiological needs are the cornerstone of treatment, and in this clinical setting, not only detailed evaluation is required, but also constant reevaluation (5).

## **Epidemiology**

Poisonings continue to be a public health problem in the world, even in developed countries with high-quality health care systems (1,7). The Toxic Registry of the United States reported in 2019 that most of the poisonings are attributed to analgesic medications (15.2%) of which acetaminophen corresponds to 58.2% of cases, ibuprofen to 12.9% and aspirin to 11.7%. In the second place, sedative poisonings such as benzodiazepines represented 53.1%. In the third place, there are opioid analgesics (10.9%), heroin represented 37.9% of the cases, followed by oxycodone with 12.4%, and fentanyl with 10.1%. Finally, psychoactive substances such as cocaine and methamphetamines correspond to only 6.2% and ethanol poisoning to 6.1% of all poisonings in that country in spite of the high underreporting that also occurs in this regard.

A high percentage of patients require in-water resuscitation during their care (70.2%), ventilatory support and cardiovascular support (25.5%), advanced toxin removal therapies (24.8%), and renal support therapy (43.4%) as well as ICU stay. A mortality percentage of 0.9% was reported from a total of 7,043 patients registered in the record (8). In underdeveloped countries, pesticide poisoning for agricultural use is more frequent, reaching up to 20% of fatal events, compared to 0.5% of drug fatalities in industrialized countries (9). Furthermore, in Latin America and the Caribbean, it is considered that there is underreporting of poisonings (1). Thus, The Pan American Health Organization (PAHO) reports that exposure to chemical contaminants continues to be an issue that is not given enough attention to (10). In 2017, the national incidence of poisoning was 80.6 cases per 100,000 inhabitants (11) and according to the toxic report of the National Institute of health (12), in Colombia the notification trend has been increasing. In general, the consumption of chemical substances for autolytic purposes is mainly found in young adult patients while accidental poisoning occurs mainly in older adults or children (7). The timely diagnosis, especially the early intervention guided by the symptoms of the intoxicated patient, can improve the clinical results (13).<sup>â</sup>

## **Toxicological syndromes (Toxidromes)**

The order of toxidromes presentation goes as follows: The sedative-hypnotic is the more frequent with 10.8%, followed by the anticholinergic with 6.6%, then, the sympathomimetic with 4.7%, the opioid with 3.8%, and finally, the syndrome cholinergic corresponding to only 0.7% of cases (8).

A toxidrome is a set of clinical signs and symptoms typical of certain specific xenobiotics with similar mechanisms of action. Toxidromes are a navigation chart for the clinician, who can carry out the differential diagnosis within the multiple potentially causative toxic agents through physical examination, and also, provide a guideline for taking laboratory tests and treatment (14).

Poisonings are commonly found in critical medicine and intensive care either by accidental exposure (occupational, adverse drug reactions, accidents at home) or intentional exposure (suicide attempt or substance abuse). All patients with confirmed or suspected toxicity should be managed preventively by providing the necessary supports, identifying the causative agent, and finally, supplying the antidote if applicable (15). Some toxidromes have similar characteristics and are not fully presented as described in the literature, which can be confusing when making the diagnosis, so it must be carefully evaluated and inquired with the patient or companions (3). The description of the different types of toxidromes is presented below:

### **1. Anticholinergic**

This is a toxidrome that occurs due to side effects of psychiatric medications or anesthesia, involuntary intoxication, or intoxication of criminal origin with drugs with anticholinergic activity. Medicines or substances with anticholinergic action act by inhibiting muscarinic receptors and consequently, inhibiting the action of acetylcholine. Muscarinic receptors are associated with the parasympathetic nervous system, which is located in different organs and systems such as the skin, eyes, heart, respiratory system, bladder, and gastrointestinal tract (3).

Pathophysiological speaking, anticholinergic agents act as competitive antagonists against acetylcholine at the level of the muscarinic receptors, produce a decrease in the activity of acetylcholine and finally, decrease the release or synthesis of it (3). The typical clinical manifestations of these anticholinergic agents are mydriasis, redness of the skin, delirium, anhidrosis, and hyperthermia; however, to carry out a systematic review on physical examination, the manifestations are divided into central and peripheral. The symptoms of central origin that appear are confusion, restlessness, apprehension, speech difficulties, agitation, hallucinations and in more serious cases, even stupor and coma (16). The peripheral type symptoms can be mydriasis, blurred vision, photophobia, tachycardia, arterial hypertension, sometimes arrhythmias such as flutter or atrial fibrillation, atrioventricular

blocks (AV blocks), supraventricular tachycardia, and even QT prolongation. At the respiratory level, there are findings of tachypnea and dryness at the nasal level. In terms of gastrointestinal symptoms, these are characterized by oral dryness, dysphagia, and ileus, the latter is identified as one of the most common complications and predictors of greater mortality and a longer stay in the ICU (17). At the urinary level, there is urinary retention, neuromuscular tremor or clonus, and in cases with greater involvement, there is presence of rhabdomyolysis. Dryness is observed in the mucous membranes, as well as in the skin, which can be better evidenced in the areas where the greatest number of sweat glands are concentrated and consequently, it leads to hyperthermia due to the inability to sweat and also thermoregulate the heat of the body.

## **2. Cholinergic**

Acetylcholine is a neurotransmitter found throughout the nervous system, including the Central Nervous System (CNS), the autonomic ganglia (sympathetic and parasympathetic), the postganglionic system of the parasympathetic nervous system, and the motor endplate of skeletal muscle. Acetylcholine is the neurotransmitter that binds and activates the muscarinic and nicotinic receptors, and in turn, the enzyme acetylcholinesterase (AChE) regulates the activity of acetylcholine within the synaptic cleft (3).

Acetylcholine binds to the active site of AChE where the enzyme rapidly hydrolyzes acetylcholine to choline and acetyl; subsequently, these hydrolyzed products rapidly dissociate from AChE so that the enzyme is free to act on another acetylcholine molecule, but the AChE inhibitory substances like organophosphates and carbamates, prevent the inactivation of acetylcholine, generating overstimulation with acetylcholine (18).

The clinical manifestations generated by this toxidrome are affected in all systems since both muscarinic and nicotinic activated receptors lead to sympathomimetic system activation and stimulation of the neuromuscular plate junction. In view of this, hyaline rhinorrhea, salivation, bronchorrhea, bronchoconstriction, and cough, which clinically manifests wheezing and an increase in the expiratory phase, occur at the respiratory level. In the cardiovascular system, the manifestation is given by decreased activity due to bradyarrhythmias and hypotension. Additionally, at the level of the skin and the sweat glands, there is presence of tearing, blurred vision, meiosis, and diaphoresis (18). Furthermore, the cholinergic innervation in the gastrointestinal system causes an increase in the intestinal motility and

relaxation of the reflex tone of the anal sphincter; this results in salivation, increased intestinal motility, nausea and emesis, crampy abdominal pain, watery salivation, and gastrointestinal hyperactivity with symptoms such as nausea, vomiting, tenesmus, and diarrhea. The cholinergic stimulation of the detrusor muscle of the bladder causes contraction of the urinary bladder and relaxation of the muscles of the trigone and sphincter resulting in involuntary urination (18).

Seizures are frequently seen in severe cholinergic poisonings due to effects of the excess of acetylcholine in CNS. The stimulation of nicotinic receptors on the motor plate may initially lead to twitching but these may rapidly progress to flaccid paralysis. The tendency to cause seizures, as well as paralysis, puts cholinergic patients at risk of a non-convulsive epileptic state (3,14)

Organophosphate-type insecticides can produce a clinical entity called the intermediate syndrome, which is characterized by proximal paralysis of the cranial nerves, the flexor muscles of the neck, and the breathing muscles between 24 to 96 hours post-intoxication (19, 20). The mechanism by which this occurs is not well clarified; however, some studies suggest that there is a decrease in AChE and the expression of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and mRNA, in addition to increased oxidative stress and alteration of the neuromuscular plate at the postsynaptic level (18).

### **3. Sympathomimetic or adrenergic**

Norepinephrine is the neurotransmitter that acts at the level of  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenergic receptors, which are found in fibers that innervate the skin, eyes, heart, lungs, gastrointestinal tract, exocrine glands, and some neuronal segments in the central nervous system (CNS). The physiological response to stimulation and activation of the sympathetic nervous system produces CNS excitation (agitation, anxiety, tremors, delusions, and paranoia), tachycardia, seizures, hypertension, mydriasis, hyperpyrexia, and diaphoresis (21). In severe cases, cardiac arrhythmias may occur and may even lead to coma. The etiology of this type of toxidrome is given by abuse of substances such as cocaine, amphetamines and their derivatives (MDMA, methamphetamine), designer drugs (e.g mephentermine, mephedrone), and drugs such as ephedrine, pseudoephedrine and caffeine (21).

### **4. Opioids**

The abuse of the prescription of opioids and the increase in illicit sales have created what is colloquially known as the opioid epidemic, and

consequently the increase in poisonings by this type of agent (22). Opiates are naturally narcotic derived from opium, which are isolated from the poppy plant. Some of these are semi-synthetic compounds such as morphine and codeine, and others are synthetic compounds such as hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, methadone, and fentanyl (22).

All of these medications have potent sedative analgesic properties, but they all have different pharmacokinetic properties depending on their three main classes of opioid receptors: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), and delta ( $\delta$ ); or OP3, OP2, and OP1, respectively. Several of these opioids have different affinity profiles for opioid receptors, which explain the differences in clinical effects (14).

Opioid poisoning may present generalized clinical manifestations depending on the agent used, dose, method of administration, and presence of other drugs or substances of abuse. The classic toxidrome consists of myosis plus respiratory depression (hypoventilation, bradypnea), and depression of the central nervous system. There is also a decrease in intestinal motility (14), which is expressed on physical examination as a decrease or absence of bowel sounds, hypotension, and hypothermia (22).

### **5. Serotonergic**

Some opiates such as fentanyl, meperidine, methadone, codeine, tramadol or oxycodone, selective serotonin, and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants, yagé, and some antiparkinsonian agents may produce serotonin syndrome, which consists of increased serotonin concentrations in the central nervous system, a neurotransmitter responsible for regulating mood, social behavior, sleep, memory and even digestion (23) The classic triads consist of neuromuscular excitation (hypertonia, tremor, spontaneous or inducible myoclonus, hyperreflexia), excitation of the autonomic nervous system (tachycardia, hyperthermia, mydriasis, diaphoresis, nausea, diarrhea) and altered state of consciousness (agitation, confusion). In some severe cases, the symptoms can include rigidity, respiratory failure, coma, and severe hyperthermia (24).

### **6. Sedative-hypnotic**

The hypnotic sedative drugs are CNS depressants such as benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. The chronic use of these substances can develop tolerance, and the abrupt cessation or reduction in the amount of these drugs can precipitate a life-threatening withdrawal syndrome (25). It is manifested by the deterioration of the state of consciousness with different

intensity variables (clouding, stupor, coma), miosis (with slow response to light), hypothermia, respiratory compromise (bradypnea, respiratory arrest) and cardiovascular affections (hypotension, bradycardia, cardiac arrest ) (3).

## **7. Hallucinogen**

Hallucinogens can cause a variety of physical and psychological manifestations. Among the symptoms that can occur, hallucinations, psychosis, agitation, perceptual distortions, depersonalization, derealization, muscle hyperactivity, synesthesia, seizures, hyperthermia, and mydriasis are the most common (26).

### **What is the clinical behavior of poisoning in the critical patient?**

Patients with exogenous intoxication in the ICU do not have a well-established clinical course; furthermore, their complications are not predictable and when it comes to typifying a toxicological emergency, the uncertainties are greater concerning other pathologies treated in the ICU. The clinical history is usually not reliable, hindering the application of adequate therapies and antidotes for the patient. Thus, the relevance of recognizing potential complications early, and intervening early as well, is one of the priorities for the management of critically intoxicated patients. The most crucial action is the monitoring of clinical patterns, rather than a specific management that sometimes cannot be performed. Some poisonings may be initially asymptomatic (sustained-release drugs), and it subsequently presents deterioration of the physiological variables in a rapidly progressive manner, and it is sometimes not identified in a timely way (27). The implementation of therapies aimed at reestablishing physiology allows, on the one hand, to gain time while identifying the etiology of the condition, and on the other hand, help to minimize the morbidity and mortality associated with late management.

The clinical manifestations are varied and may be related to the patient's general health and comorbidities. These factors could mark the response to a stressor that is in this case, given by the effects of the xenobiotic, which make it difficult to characterize the population from the clinical point of view (14). There is no typical pattern expressed by intoxicated patients in critical condition, and in this sense, the intensivists must carry out an approach for toxidromes. As it was previously mentioned, the manifestations are varied and are given by effects derived from the toxic non-intervened or inadequately intervened pathophysiological consequences. In this sense, the natural course can evolve into a critical condition that includes neurological

compromise, circulatory instability, and multi-organ failure leading to death. These are common effects in this group of patients regardless of the xenobiotic that caused the condition, which deserve management in the intensive care unit (28). The clinical behavior of poisonings in the critically ill patient could be grouped according to the consequences of the toxidromes reviewed in advance; thus, a patient with exogenous intoxication has a potential risk of multiple complications, including the following conditions (5,29):

**a. Respiratory failure:** A cholinergic toxidrome may present hypoxemic, hypercapnic, or mixed respiratory failure, characterized by sialorrhea and bronchorrhea, depressed neurological state, or muscle weakness due to motor plate compromise. A deterioration in the muscular strength necessary to generate adequate airflow finally compromises hematosi (the exchange of gases). In an opioid toxidrome, there is a significant deterioration of the sensorium, which compromises the protective capacity of the airway (2).

**b. Shock state:** In the case of cholinergic manifestations, the origin may be mixed, specifically; hypovolemic due to intestinal and extraintestinal losses typical of his condition, as well as a cardiogenic component given by bradycardia. Unlike opioid and hypnotic-sedative toxidrome, in which the main mechanism is distributive given the loss of sympathetic tone of the circulatory system. Furthermore, multiple xenobiotics can impair the patient's heart rhythm, that is why an electrocardiographic study is essential and mandatory in this population (2).

**c. Hypertensive emergency:** Target organ involvement may occur mainly over the central nervous system in anticholinergic, sympathomimetic, and serotonergic toxidromes, and it is given by an increase in the pressor response outside the range of self-regulation of blood pressure, supported by a state of psychomotor agitation. Reason why, an adequate control of its neurological condition and systemic vascular resistance are necessary for the Intensive Care Unit (2).

### **How to make the diagnosis in the critical patient?**

Making the diagnostic approach to the intoxicated patient in the ICU raises a challenge for the intensivist since on many occasions the critically ill patient is not able to provide information that contributes to making the diagnosis of poisoning. As previously mentioned, the diagnosis depends largely on the anamnesis, a process in which it is possible to obtain information on the type of toxic ingested, the amount, the time, and the answers

to the questions: how was the contact? Where did it occur? Why did it occur? Is it the first time it occurs? Are there various substances involved? What history of illnesses does the patient have? Does he/she present use of medications, chemicals or other substances? (30). If the patient is admitted to the ICU with all the complete information collected from the emergency department, the therapeutic approach continues according to the available antidote protocols (30). However, some patients enter the ICU with unclear symptoms, with an incomplete medical history and with a diagnosis of poisoning made through suspicion, by matching the symptoms or findings that are compatible with toxidromes (2,5). In terms of toxicological testing, there exists limitation that if the samples are taken outside the window period, they can come out falsely negative (5), and this is why the toxicological diagnosis in the critically ill patient is a challenge. The following case is an example of a patient who entered the ICU under the influence of sedoanalgesia, intubated, and without information on his condition, whose toxicological process and etiology were diagnosed after receiving a thorough evaluation. (2).

### **Case 1**

A 36-year-old male patient, with a history of epilepsy, was found on the public highway with a seizure status, he was administered with benzodiazepines and when faced with refractoriness crisis, orotracheal intubation was performed. At the moment of admission, the patient was hypertensive, mydriatic, presented tachycardia, and was under the effects of sedoanalgesia. Normal results were found when conducting a simple skull tomography. He was initially treated in the ICU with suspicion of seizure status and considering hypertension and tachycardia secondary to it. An electroencephalogram was conducted after 36 hours without seizure activity, but still with circulatory instability and irregular evolution. Toxicological tests were carried out with positive results for amphetamines and meta-amphetamines.

In this case, we can infer that intoxication was not the initial diagnosis, and given the multiple confounding factors, and even the overlapping of the base pathology and various substances consumption, the evaluation for toxidromes was challenging. The intensivist should then initially ask the critically ill patient without complete information on the condition, whether he is intoxicated or not. This question should be asked whenever we are dealing with a patient with an unclear diagnosis, with an irregular clinical

evolution, with typical clinical signs (stigmata of venipuncture, trauma), and in this sense, a permanent evaluation and re-evaluation is required. The performance of toxicological laboratory studies, images, or sometimes, when there is no toxicology laboratory, late results, or false negatives given if the samples were taken outside the window period, the diagnosis may be made by evaluating the clinical response to empirical management. The recognition of patterns is not typical in the critically ill patient, thereby the clinical and paraclinical diagnostic tools must be integrated when facing high levels of suspicion. Additionally, an adequate interpretation of the constellations of signs and symptoms must be done since toxidromes can also appear partially or mixed if several substances are involved, which may mask the findings (2). All critically ill patients require an initial and serial electrocardiographic study to determine QRS abnormalities, QT abnormalities, or classic signs of certain toxins (“digitalis cuvette”, which is a decrease in the ST segment of concave shape). Table 1 summarizes some of these findings and causal agents (2).

**Table 1.** Electrocardiographic Findings in Poisonings

Arrhythmias	Tachyarrhythmia, bradyarrhythmia, ventricular arrhythmias
QRS ANOMALIES	Long QRS: Tricyclic antidepressants.
QT ANOMALIES	Fluoroquinolones, ondansetron, macrolides, arsenic, haloperidol, tricyclic antidepressants, trazodone, methadone, cocaine, amiodarone.
CLASSIC SIGNS	Digoxin; digitalis cuvette.

Adapted from Brent, J et al. (2)

Multiple xenobiotics can deteriorate the acid-base and electrolyte state that develop neurological manifestations and compensatory responses that demand ventilatory support (28). It is necessary to carry out an arterial gas test since it allows general practitioners to assess the severity of the poisoning, evaluate perfusion disorders, and make a specific diagnosis for some substances. The structured approach allows evaluating the primary disorder (acidosis/alkalosis; metabolic/respiratory) if there are secondary disorders, evaluation of the anion gap to rule out, or confirm poisoning. On one hand, when there is elevated AnionGap (>12mEq/L), poisoning by ASA (Acid acetylsalicylic), ethanol, and methanol, ethylene glycol is suspected. On the other hand, when the AnionGap is normal (8-12 mEq/L), poisoning by carbonic anhydrase inhibitors or ion exchange resins is suspected (5). Some laboratory tests such as lactate levels, transaminases, OsmolGap, electrolytes, serve to guide possible etiological agents. Table 2 describes the laboratory findings related to poisoning (2).

**Table 2.** Laboratory findings related to poisoning

Hyperlactatemia	Carbon monoxide, cyanide, or methanol.
Sodium levels	SIADH*; Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) Diabetes insipidus; Lithium
Arterial gases: HYperchloremic acidosis	Topiramate
Potassium levels hypokalemia	Methylxanthines
Nitrogen containing compounds	Ethylene glycol, acetaminophen, cocaine. Rhabdomyolysis (antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome, sympathomimetics, opioids.)
Transaminases coagulation times	Acetaminophen. Hepatotoxins (plants, essential oils, herbal supplements, over-the-counter and prescription medications, halogenated hydrocarbons.
OsmolGAP	Alcohol poisoning

\*SIADH (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

Adapted from: Brent, J et al 2. Kent R et al<sup>13</sup> Zarbock A et al. (33).

Toxicological tests can be done in blood or urine, and it is preferable to carry out the first tests with quantitative levels. It should always be evaluated whether they alter the course of the disease or change its behavior since it has been described that the performance of tests only modifies treatment in 15% of cases (2,14). It is considered that they should be performed within 1-5 days of the onset of symptoms; however, this varies according to the substance (30,31). Table 3 summarizes the main toxics and their window to obtain a reliable result.

**Table 3.** Window time for toxic detection.

Substance	Detection window time	Commentary
Amphetamines	2 days.	False positives.
Barbiturates	< 2 days. 1-week phenobarbital.	
Benzodiazepines	2-7 days* variable.	Does not detect lorazepam, alprazolam, new.
Cocaine	2 days.	Detects benzoylecgonine metabolite.
Ethanol	< 1 day	
Marijuana. Tetrahydrocannabinol THC	2-5 days. > chronic use.	
Opioids	2-3 days.	Synthetics often do not detect. Separate methadone test.

Adapted from de Kent R et al<sup>13</sup> Zarbock A et al. (33)

Currently, there is the availability of panels that sense 40-100 substances; nonetheless, those that are analyzed are 80% of poisoning cases. In the ICU patient, the taking of toxicological samples will depend largely on availability and the speed with which the results are received, which would both change the behavior and are ultimately not routine.<sup>30</sup> Its taking will then be linked to the clinical context at the time the patient takes his initial picture, and to the need of clarification in the diagnosis and the implementation of advanced care measures, or to cases of illegal situations in which documentation of the toxic is required for legal reasons.<sup>2,5,31</sup> The practical approach to the intoxicated patient in the ICU is in the flowchart (Figure 1).

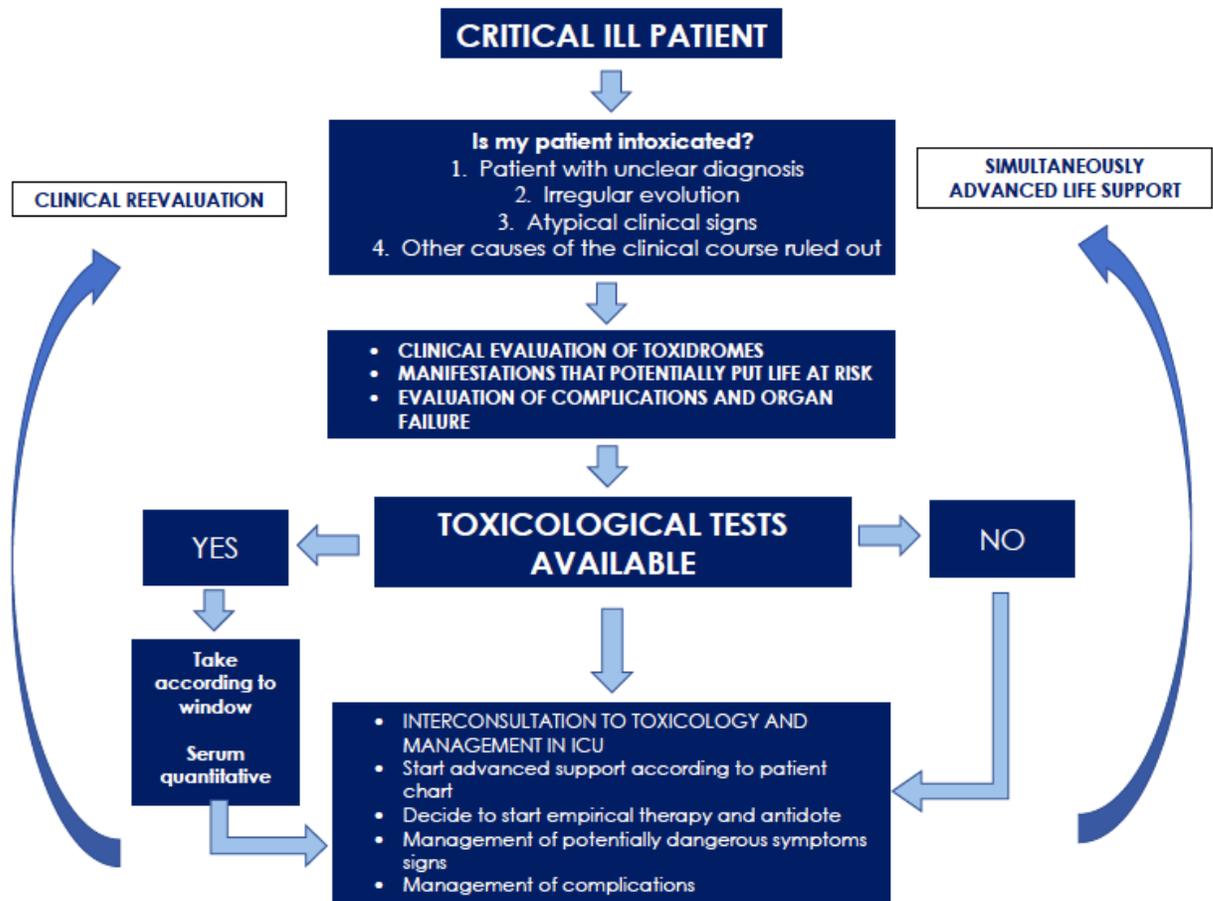


Image realized by the authors, based on references: Brent, J. et al. (2); Rasimas J, et al. (5); Thompson TM et al. (14)

Finally, images have limited the diagnostic value in this clinical setting. An x-ray can be done to evaluate for iron and lead poisoning, an abdominal and pelvic tomography can be conducted to evaluate caustic poisoning,

packaged medications, and foreign bodies (criminal behaviors), and a simple skull tomography can be implemented for making alternative diagnoses in terms of chain inhibitor poisoning transporter of electrons that produce heart attacks in the area of the basal ganglia. But, in general terms, they are not a priority (5).

### **What therapeutic interventions are indicated in the ICU?**

The treatment of poisoning depends on the agent involved, the general measures that include the ABCD within the protocol of the intoxicated patient, and specific antidotes are described in the current guidelines. Gastric lavage is usually not indicated, and a single dose of activated charcoal can be administered if the intake is recent (<1 hour) depending on the type of poisoning and whether or not there are contraindications (30).

The implementation of early support therapies has a positive impact on both in-hospital stay, as well as in costs of care and mortality (5). It is considered essential to carry out an orderly approach to the patient taking into account the maintenance of the airway, oxygen therapy and permanent observation of the respiratory muscles' activity, and to perform early orotracheal intubation if the respiratory failure is detected. The circulation refers to the phenomenon of hypotension and arrhythmias that were mentioned in the clinical manifestations and that are susceptible to intervention, either with vasoactive support or with pacemaker implants urgently, it depends on the case of the patient (2). Table 4 summarizes the main toxics with their available antidotes.

**Table 4.** Main antidotes for the management of the most common poisonings.

Antidote	Indication
N- acetylcysteine	Acetaminophen
Atropine	Cholinesterase inhibitors
Absolute alcohol 96% or vials of brandy 29% for oral use	Methanol, ethylene glycol, or sodium fluoroacetate
Antivenoms	Snakebite (PROBIOL freeze-dried anticoral serum, multipurpose anticoral serum, polyvalent antifungal serum) and alacram (BIOCLON lyophilized antialacran serum)
Methylene blue	Symptomatic methemoglobin or $\geq 30\%$
Prussian blue	Radioactive thallium or cesium poisoning
Sodium bicarbonate	Tricyclic antidepressants
Deferoxamine	Iron poisoning
Dimercaprol (BAL)	Arsenic
DMSA (Succimer)	Lead, arsenic and mercury salts
Fag Shards	Colchicine
Physostigmine	Severe anticholinergic syndrome
Flumazenil	Respiratory depression by benzodiazepines
Glucagon	Beta-blockers
Calcium gluconate	Calcium channel blocker poisoning
Naloxone	Opioid respiratory depression
Amyl nitrite	Cyanide
Thiamine	Prevention or treatment of Wernicke-Korsakoff encephalopathy in alcoholics
Protamine	Reverse anticoagulant effect of unfractionated heparin
Pralidoxime	Nicotinic and muscarinic syndrome secondary to cholinesterase inhibitor poisoning
Vitamin k	Warfarin or superwarfarins

Adapted from Thompson TM et al. (14); Flanagan RJ et al. (41); Peña LM et al. (42)

Patients with acute kidney injury secondary to shock, or for poisoning may require renal replacement therapy (32-36). Dialysis is recommended in alcohol poisoning with severe metabolic concentration, serum methanol, and ethylene glycol concentrations greater than 50 mg per deciliter (methanol, 16 mmol per liter; ethylene glycol, 8 mmol per liter), if there is a deterioration of vital signs despite management, visual disturbances (associated with methanol poisoning,) or acute kidney injury (37). Intermittent hemodialysis

removes toxic alcohols more quickly than continuous renal replacement therapy. Depending on the redistribution of alcohol, the metabolites or both may require repeated dialysis (38).

Extracorporeal toxic agent removal therapy represents a treatment modality that promotes the elimination of exogenous toxins and temporarily supports or replaces vital organ function. The various principles that govern the elimination of the toxic through this therapy (diffusion, convection, adsorption, and centrifugation) and how the components can be adjusted to maximize the elimination have been discussed, these are aspects that the intensivist must take into account when implementing this therapeutic tool (39). Indications suggest that there is an exposure to the toxin that causes serious morbidity and mortality, the toxicity cannot be treated with an antidote. Thus, the implementation of endogenous toxic clearance of less than 4ml / min/kg, or volume of distribution <1-2 L / kg must be conducted.

A document was recently published by the International Society of Nephrology (39), which indicates a diagnostic algorithm based on the characteristics of the toxin for therapeutic decision-making. According to the percentage of protein binding of the toxin at the current concentrations during the evaluation, it is indicated that if the percentage of protein binding is greater than 95%, the use of plasma exchange therapies (plasmapheresis) is favorable, and if the binding percentage is 80%, hemoperfusion therapies are preferred. When the molecular weight is 15,000 Da, the therapy of choice is high-flow hemodialysis, if it is 15,000-25,000 Da, the recommended option is hemofiltration, if it is 25,000-50,000 Da, continuous hemodialysis or hemoperfusion are advised, and in a molecular weight greater than 50,000 Da, plasmapheresis is suggested. Recommendations are made for conducting extracorporeal therapy in cases of poisoning caused by barbiturates, lithium, methanol, metformin, salicylates, thallium, and valproate. Besides, it is recommended to apply neutral ions for treating poisoning by phenytoin, poisoning by acetaminophen and carbamazepine, and poisoning by tricyclic antidepressants and digoxin (40).

### **What complications are the most frequent?**

The main complications can be triggered by intoxication or due to exacerbation of the patient's underlying pathologies. Respiratory failure, aspiration pneumonia, shock, multiple organ dysfunction that include liver failure and acute kidney injury requiring advanced therapy, cardiorespiratory arrest, and neurological sequelae are complications that lead to ICU stay or

death. In view of the aforementioned, the prognosis will not depend solely on the type of poisoning, but rather on the consequences derived from it and its management (2,5).

### **Conclusions**

A percentage of patients who survive to poisoning will be transferred to the Intensive Care Unit to continue their management in relation to the severity of the poisoning and possible complications that arise in this scenario. The clinical results will depend to a great extent on numerous factors, such as the ingested dose, the characteristics of the substance, the time of medical attention, and the pre-existing state of health of the patient. The clinical behavior of poisonings in the critically ill patient has a neurological and circulatory predominance, supported by acid-base, electrolyte, and heart rhythm compromise secondary to different xenobiotics that require monitoring and advanced management in the ICU. The intensivist must have an in-depth understanding of toxic behavior and pathophysiology since making a toxicological diagnosis is challenging. The integration of all possible tools is required to achieve this in the absence of medical history, and the implementation of early management strategies to restore physiology using a continuous evaluation approach is necessary. The severity of the intoxication in the critically ill patient demands interdisciplinary management that counts in addition to the evaluation of clinical toxicology.

**Financing:** Without resources.

**Conflict of Interest:** None of the authors presented conflicts of interest.

Corresponding author: [diana.avila@utp.edu.co](mailto:diana.avila@utp.edu.co)

### **References.**

1. Instituto Nacional de Salud- Colombia. Informe de evento intoxicaciones por sustancias químicas. [Internet] 2017 [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://www.ins.gov.co/bus-cador-eventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES%202017.pdf>
2. Brent, J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Mégarbane, B., Palmer, R., White, J. Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Springer. 2017
3. Holstege C, Borek H. Toxidromes. Crit Care Clin. 2012;28(4):479-98. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.008
4. Mohannad A. Using Toxidromes to Assess Poisoned Patients. Hospital Medicine Clinics 2014. 3(1):e128-e138 DOI: 10.1016/j.ehmc.2013.09.001
5. Rasimas J, Sinclair C, Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Crit Care Clin. 2017; 38, 521-541. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.002>
6. Dieter M, et al. Common Causes of Poisoning: Etiology, Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013 Oct; 110(41): 690-700. . doi: 10.3238/arztebl.2013.0690

7. World Health Organization. Salud Mental y datos de suicidio [Internet] 2019 [cited 2016 Feb 1]. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/#](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/#)
8. Spyres M, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry-the 2018 Annual Report. *Journal of Medical Toxicology. J Med Toxicol.* 2019, 15(4):228-254. DOI: 10.1007/s13181-019-00736-9 PMID: 31642014
9. Gunnell D. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2003;32(6):902-9. Doi: <http://www.ije.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/dyg307>
10. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional sobre el Desarrollo Sostenible y la Salud en las Américas. [Internet] 2013 [cited 2016 Feb 1] Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3189/informe-reg-dessostenible.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. SIVIGILA. Informe de intoxicaciones. [Internet] 2017 [cited 2016 Feb 1] Available from: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES%202017.pdf>
12. Instituto Nacional de Salud. Colombia Boletín epidemiológico semana 6, 2020. [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_6.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_6.pdf)
13. Kent R, et al. Poisoning and Drug Overdose. Section II: Specific Poisons and Drugs: Diagnosis and Treatment. Seventh Edition. McGraw Hill Professional. 2017.
14. Thompson TM, Theobald J, Lu J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. 2014;60(11):509-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2014.10.002>
15. Mellema MS. Initial Management of the Poisoned Patient. *Small Anim Toxicol.* 2012;63-71.
16. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium - Theory, evidence and practice. *Br. J. Clin. Pharmacol;* 2016. (81) 516-24.
17. Aderinto-Adike AO, Quigley EMM. Gastrointestinal motility problems in critical care: A clinical perspective. *J Dig Dis.* 2014;15(7):335-44. <http://doi.wiley.com/10.1111/1751-2980.12147>
18. Gupta RC, Sachana M, Mukherjee IM, Doss RB, Malik JK, Milatovic D. Organophosphates and Carbamates. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles.* Elsevier Inc.; 2018. 495-508 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00037-4>
19. Jan De Bleeker. Intermediate Syndrome in Organophosphate Poisoning. *Toxicology of organophosphate and carbamate compounds.* 2006; 1;371-80.
20. Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: A prospective observational cohort study. *Clin Toxicol.* 2013 Nov;51(9):838-45. DOI: [10.3109/15563650.2013.837915](https://doi.org/10.3109/15563650.2013.837915)
21. King A, Dimovska M, Bisoski L. Sympathomimetic Toxidromes and Other Pharmacological Causes of Acute Hypertension. Vol. 20, *Current Hypertension Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2018 DOI: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0807-9>
22. Skolnick P. The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018; 58(1):143-59. DOI: [10.1146/annurev-pharmtox-010617-052534](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052534)
23. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016 Nov 1;83(11):810-7. DOI: [10.3949/ccjm.83a.15129](https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15129)
24. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ.* 2014 Feb 19;348:g1626-g1626. DOI <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g1626>

25. Santos C, Olmedo RE. Sedative-Hypnotic Drug Withdrawal Syndrome: Recognition And Treatment. *Emerg Med Pract.* 2017. 19(3):1–20. DOI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28186869>
26. Hardaway R, Schweitzer J, Suzuki J. Hallucinogen Use Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2016 Vol. 25 p. 489–96. DOI <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056499316300360>
27. Nelson, L. S., Hoffman, R. S., Howland, M. A., Lewin, N. A., & Goldfrank, L. R. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* McGraw Hill Professional; 2018.
28. Faulkner N, Mtsa R. Factors associated with admission to the Intensive Care Unit Following referral: prospective examination of referrals to a Critical Care Unit in a tertiary Centre. *Intensive Care Society State of the Art.* *Intensive Care Soc.* 2018 (19). doi: <https://doi.org/10.1177/1751143719835452>
29. Pinsky, M. R., Teboul, J. L., & Vincent, J. L. *Hemodynamic Monitoring.* Springer International Publishing; 2019.
30. Ministerio de Salud República de Colombia. Guía para el Manejo de Emergencias Toxicológicas. [Internet] 2017[cited 2016 Feb 1] Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/GT/guias-manejo-emergencias-toxicologicas-outpout.pdf>
31. Kent R, et al. *Poisoning & Drug Overdose: Comprehensive evaluation and treatment.* McGraw-Hill. 2018
32. Kritek P. When Should We Initiate Hemodialysis in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury?. *N Engl J Med.* 2016
33. Zarbock A et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016 May 24/31; 315:2190. DOI (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.5828>)
34. Chertow GM and Winkelmayer WC. Early to dialyze: Healthy and wise? *JAMA* 2016 May 24/31; 315:2171. DOI (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.6210>)
35. Gaudry S et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2016;15. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603017>
36. Mehta RL. Renal-replacement therapy in the critically ill — does timing matter? *N Engl J Med.* 2016; 375(2):175-6. doi: 10.1056/NEJMe1606125
37. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015;43:461-72 doi: 10.1097/CCM.0000000000000708
38. Jeffrey A. Kraut, M.D., and Michael E. Mullins, M.D. Toxic Alcohols. *The New England Journal of Medicine.* 2018; 378:270-80. DOI: 10.1056/NEJMra1615295
39. Kumar Vijoy et al. Extracorporeal Treatment in the Management of Acute Poisoning: What an Intensivist Should Know?. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Dec; 22(12): 862–869. doi: [10.4103/ijccm.IJCCM\\_425\\_18](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_425_18)
40. Ghannoum M. et al. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *J. Nephrol.* 2018 (94),4:682-688 Doi [10.1016/j.kint.2018.03.026](https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.026)
41. Flanagan RJ, Watson ID. Laboratory support for the poisoned patient. *CPD. Bull Clin Biochem.* 2009;9(3):79–97. doi: 10.1097/00007691-199810000-00008
42. Peña LM y Zuluaga A. *Protocolos de manejo del paciente intoxicado.* Universidad de Antioquia, 2017.

# Use of the cardiac ultrasound at emergency room for general physicians

---

Hiromitsu Kataoka <sup>a</sup>, Luis F. Mendoza Ortiz <sup>b</sup>, Daniela Salazar Restrepo <sup>c</sup>

---

- a. M.D.Hamamatsu University School of Medicine, Internal Medicine 3rd Division, Department of Cardiology, Hamamatsu, Shizuoka, Japan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-7348>
- b. MD. E.S.E Hospital Santa Mónica, Dosquebradas, Risaralda, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4768-9904>
- c. MD. E.S.E Hospital Santa Mónica, Dosquebradas, Risaralda, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3656-5559>

DOI: 10.22517/25395203.24911

## Abstract

Ultrasonography at the Emergency Room (ER) becomes a useful tool for emergency doctors, especially when they need to attend to diseases that require faster treatment. This is an ideal non-invasive exam which is cheap and can be implemented in real time to obtain instantly the missing information. The quick recognition of the causes of the cardiac instability will lead to better results for conditions such as cardio-pulmonary resuscitation (CPR). The aim of this article is to show the usefulness of cardiac ultrasonography and to briefly teach general practitioners at ER about it.

### Key words:

Emergency medicine, Echocardiography, Cardiovascular diseases, Clinical skill, Transthoracic echocardiography.

### Introduction

The cardiac ultrasonography is a basic imaging exam, which is useful for evaluating cardiac patients who come to the ER. This exam is advantageous for showing the condition of the hemodynamic status or the presence of any cardiac lesions. All of them could be performed in real time to get information for the prognosis and follow-up procedures. In Colombia, it is believed that the ultrasonography is an exclusive tool for the radiologist or other specialists; therefore, general practitioners have been unable to interpret it. However, in the ER of developed countries, this tool has surpassed

the stethoscope and also played a crucial role in medical student education.

From 2015 to 2018 the prevalence of risk factors of suffering from cardiovascular disease was 49.2% in adults over 20 years old. Then, the highest cause of death by cardiovascular disease was the Coronary Artery Disease with an incidence of 42.1%, followed by the Stroke with 17.0%, and Heart Failure with 9.6%. Among the Hispanics in the United States, Cardiovascular Disease was the first cause of death in nearly 30% of males and females (1).

In Colombia, according to the National Institute of Health, heart diseases were the first cause of mortality until 2015, with ischemic coronary disease as the first cause with 41.8%.<sup>2</sup> Besides, at least 10% of the thoracic trauma is associated with the cardiac trauma<sup>3</sup>, and its mortality is estimated around 76%.<sup>4</sup> The reason for this variability of the rate could be that the patients coming to ER cannot know the specific state of the damage to the heart.

The importance of knowing the myocardial function could help the physician to make a correct management, and reduce the high mortality presented due to conditions such as pericardial tamponade, dysfunction of the cardiac wall motion, and hypovolemia. Furthermore, the European Resuscitation Council (ERC) guidelines for resuscitation 2005, recommended the intermittent application of cardiac evaluation by ultrasonography during the cardiopulmonary arrest (CPA). The recognition of the causes of CPA and the quick resolution actions of these lead to a better result of return of spontaneous circulation (5,6). For all hemodynamically critical patients, transthoracic echocardiogram (TTE) can identify the causes of shock, and those key findings often change the treatment to be followed (7,8).

To conduct TTE screening, it is not necessary for general doctors to have the same training as sonographers (9). General practitioners need to complete a couple of required techniques and receive eye training to make a decision to treat the patients. In developed countries, the medical students already have close contact with the ultrasonography. However, in this country where the health system is poor, they do not have enough budget and opportunity to receive the training.

In this review, we will describe the minimal technique to get proper images of TTE and the way to analyze obtained data to make proper decisions in ER.

## **1. Clinical Application**

### **a. Thoracic Trauma**

The objective of using ultrasonography is to determine the presence of an active bleeding in pericardial space after trauma. It will be seen as pericardial effusion, but such effusion does not imply to be cardiac tamponade. The cardiac tamponade is a status in which the abnormality of blood or

other fluid circulation is determined. The pericardial effusion that follows the rupture of the myocardial muscle will disturb the dilatation of the wall motion, resulting in the deterioration of vital signs.

### **b. Cardio-Pulmonary Arrest (CPA)**

The ultrasonography in CPA is so useful that it can change the prognosis of victims. It can show the situation of the heart in real time, evaluate intravascular volume, and find the etiology of the CPA. Based on all this data, the life support team can effectuate a better job.

### **c. Hypovolemic Shock**

Cardiac ultrasonography can help the case of unknown hypotension on critical scenes, mainly by evaluating if the hypotension is caused by cardiogenic shock or not. In addition, it can repeatedly evaluate the levels of severity.

### **d. Chest Pain**

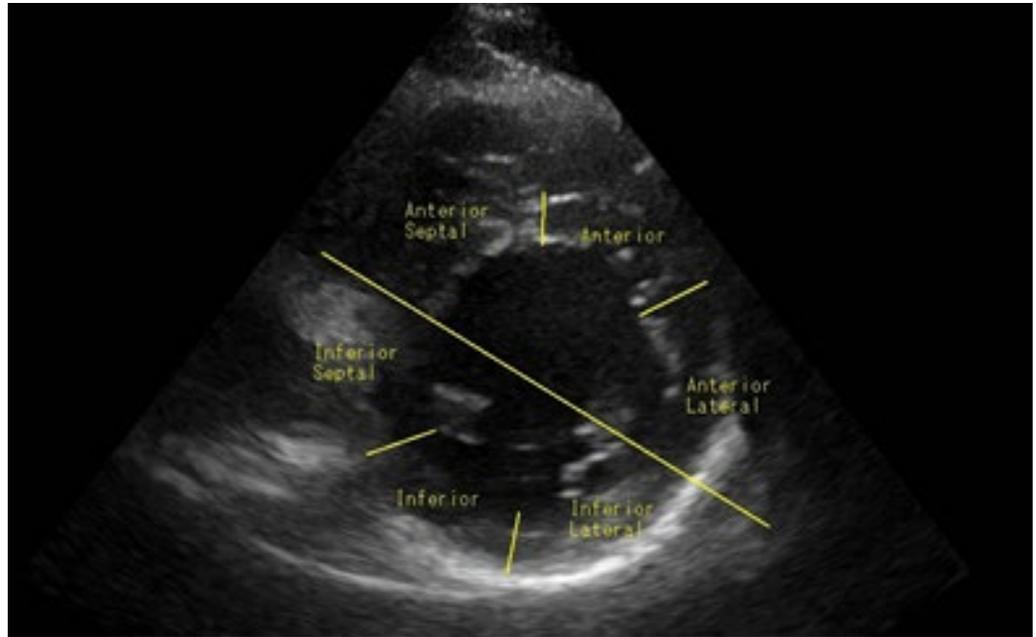
Doctors at ER often consult patients with chest pain. Here, the performance of ultrasonography is not only to evaluate the heart function since it has an essential role in detecting the presence of high mortality diseases such as aortic dissection or pulmonary embolism. If doctors do not find any severe etiologies, they will start to perform routine cardiac screening in detail.

## **2. Technique**

Doctors should choose TTE as a part of the cardiac evaluation at ER as well as knowing medical history and conducting other physical and laboratory exams. There are three points to check: global wall motion, the size of the cardiac chambers and the presence of pericardial effusion. TTE has many windows, but the basic ones are the long axis (LAX), short axis (SAX), four chamber (4Ch), and subxiphoid acoustic window. Finally, it is also necessary for doctors to understand the anatomical position of the heart.

### **a. Long axis view (LAX)**

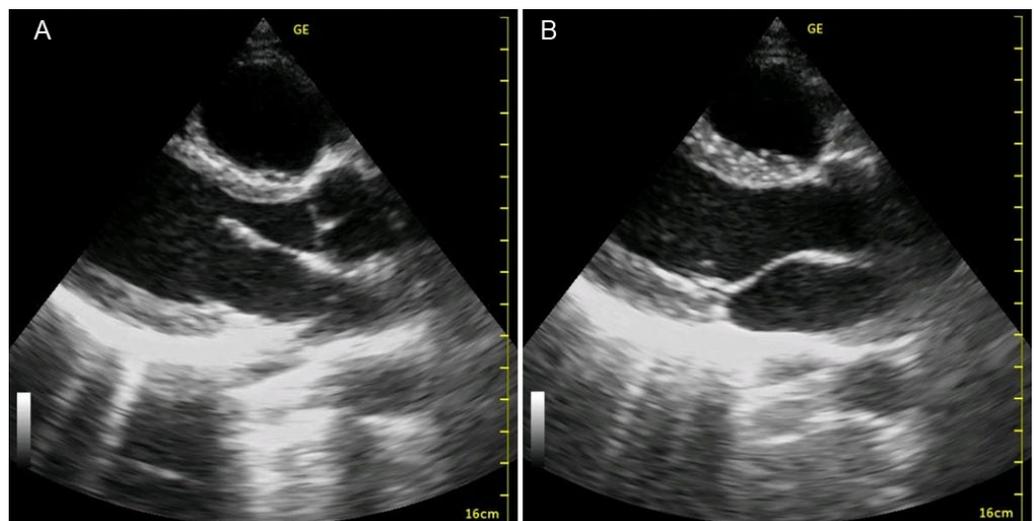
This window is between the 3rd to 5th intercostal space with the left parasternal line. The marker of the transducer will be pointed at 10 o'clock or the right shoulder. Examiners can observe the right ventricle, the aorta, and the left atrium and ventricle. At the same time, they can evaluate the wall motion, chamber sizes and presence of pericardial effusion. The chambers can be measured with the measuring tool in the machine, but they must not spend a long time in an emergency. In this view, the left ventricle should not be bigger than the right ventricle. (Figure 1.)



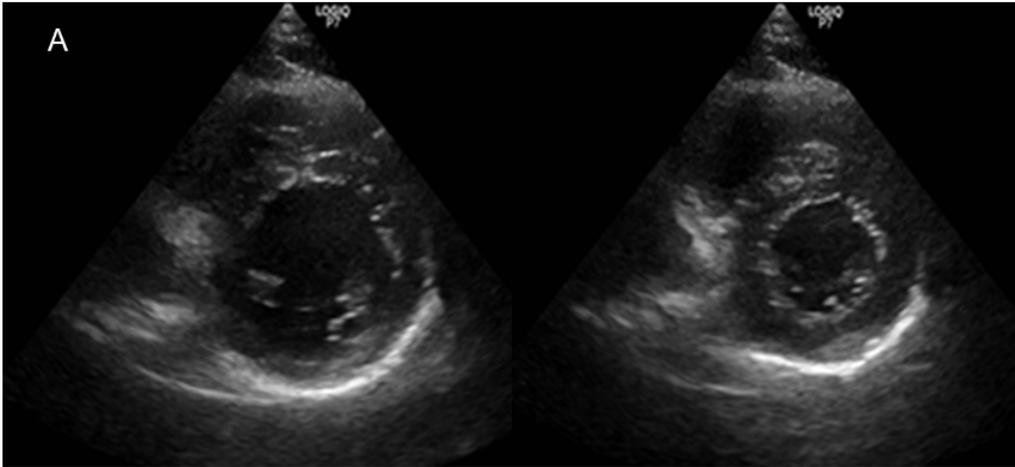
**Figure 1.** The anatomical position of the heart, showed in short axis view.

**b. Short axis view (SAX)**

The second window is SAX. From LAX, the examiners rotate the probe at 90 degrees in a clockwise direction at the same parasternal point. From this view, they can see both the ventricles at the transverse plane. The left ventricle appears as a circle while the right ventricle seems as a crescent moon. The key point of this view is to evaluate at the level of papillary muscles since examiners can get a clear image for the evaluation of wall motion. Based on that, it is important to comprehend the orientation of the heart, and to know which wall portion is damaged. (Figure 2. And Figure 3.)



**Figure 2:** Long axis view. Dyastolic (A) and Systolic (B) period.

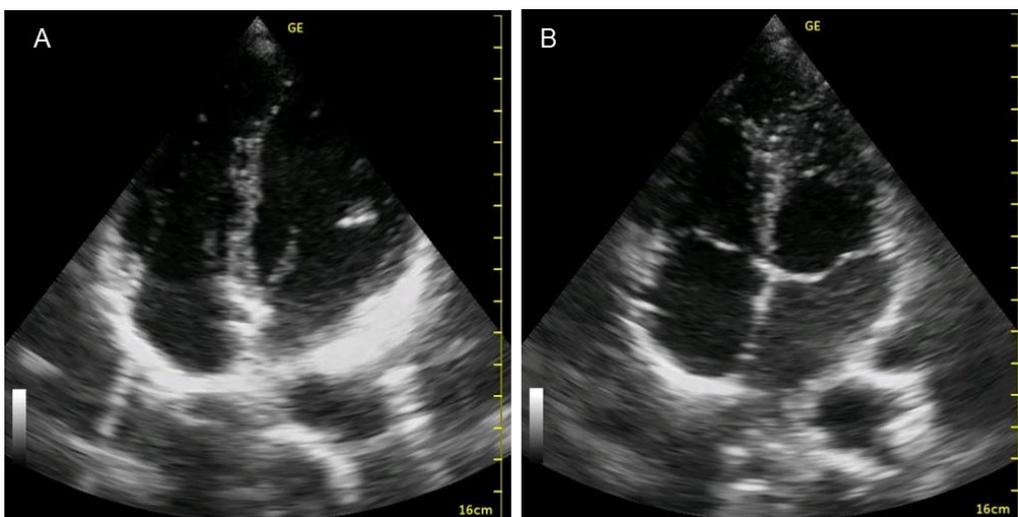


**Figure 3:** Short axis view. Dyastolic (A) and Systolic (B) period.

The evaluation points are the same as in LAX: the wall motion, chamber sizes, and presence of pericardial effusion.

**c. Apical 4 chamber**

The third window is the apical 4 chamber. Here, the examiners will approach the probe from the sixth intercostal space in the left axillary line. The image shows the apex at the top of the screen, including the whole heart with its 4 chambers. The ventricles appear on the upper side of the screen and the left heart will be seen at the right side of the screen. The crucial structure in this view is the moderator band inside the right ventricle. It is important to confirm the laterality of the heart too. The main points are the same as LAX and SAX: wall motion, chamber sizes and presence of pericardial effusion. In suspected cases of intraventricular thrombus, this view can identify it especially at apical portion. (Figure 4.)



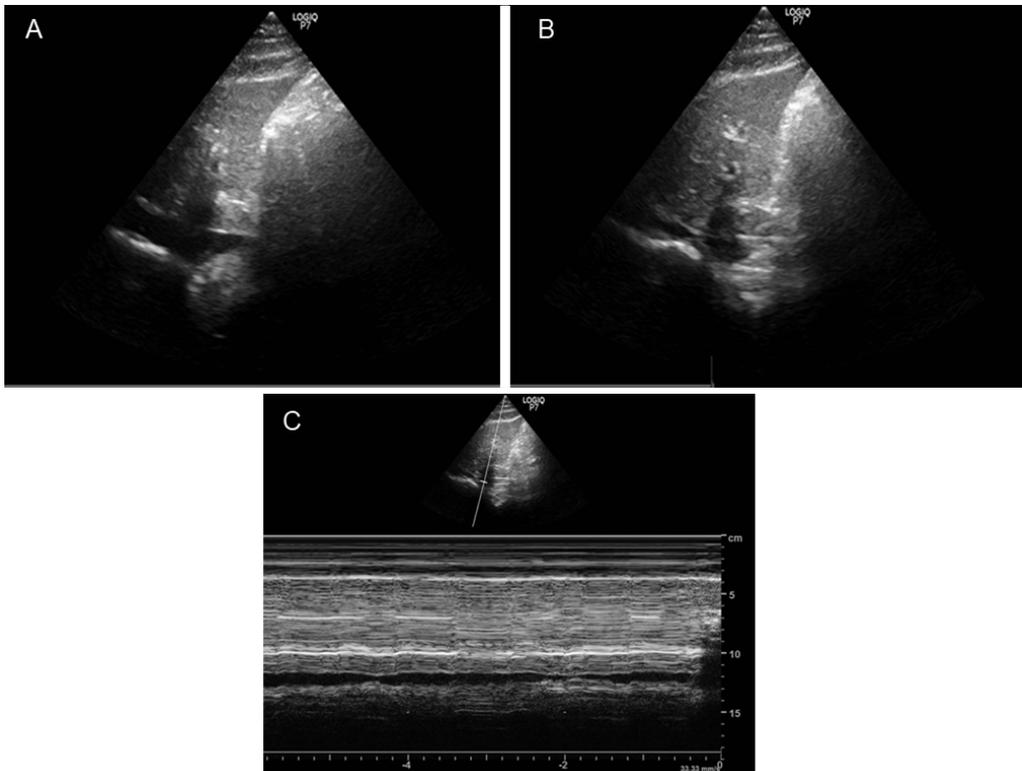
**Figure 4:** Apical four chamber view. Dyastolic (A) and Systolic (B) period.

#### **d. Subxiphoid view**

Ultrasonography at cardiac arrest situations can improve the result in the return of spontaneous circulation (ROSC). Using that, the life support provider has more available information for making a decision (10). Although the approach should be performed from the epigastric window, the evaluation during cardiac arrest is not easy. When using subxiphoid view, examiners do not interfere with the chest space for chest compression. This view is the same as the four chambers' and the evaluation points are the same as in the other views: wall motion, chamber sizes and presence of pericardial effusion. Needless to say, to rule out the treatable causes of CPA is the most important aspect.

#### **e. Inferior Vena Cava (IVC)**

The approach to the IVC is made through the same window of subxiphoid view. Examiners should rotate the probe to the sagittal plane. If there is no appearance of IVC, they tilt the probe to the left side in many cases. In this window, it is important to show the right atrium continuing to the IVC. The examiners ask the patient to inspire deeply to obtain a proper image. The IVC view is useful to indirectly evaluate the volume condition. If IVC collapses to the half in the beginning, it means a normal intravascular volume. If the IVC collapses completely or maintains expanded during the inspiration, it could alert a volume alteration and the physician should reconsider the fluid therapy. (Figure 5.)



**Figure 5:** Inferior Cava Vein (IVC). Breath out (A) and Inspired (B), and measured by M mode (C).

### Key sentence

Ultrasonography is a modern and indispensable tool for physicians who work in the emergency room or manage critical care patients.

TTE should be used to determine etiologies and evaluate the prognosis in any critical care scenes.

The emergency ultrasonography should be performed for future medical treatments for a short time. Physicians never take a long time to perform ultrasonography for the diagnosis.

General practitioners at ER need to complete a couple of required techniques of TTE and receive eye training for hours. The TTE is not for specialists but general practitioners.

### References

1. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., Liu, J., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.

2. Méndez-Muñoz, P. C., Martínez-Espitia, E., Paba-Rojas, C. Esteban, Rodríguez-Perdomo, J., & Silva-Hernández, L. M. (2020). Mortalidad por enfermedad isquémica cardiaca según variables sociodemográficas en Bogotá, Colombia. *Revista Salud Bosque*, 10(1). <https://doi.org/10.18270/rsb.v10i1.2828>
3. Dínimo J. Bolívar, Fabián A. Gil, María F. Jiménez, et al. Mortalidad por trauma cardiaco penetrante en un hospital de Bogotá, Colombia: Análisis de factores asociados. UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO. 2012.
4. Camilo A., Fernando V., Fernando G., Alejandro Z., Jose, L. C., Alejandro R., Diana M. Q., Erika M. R.. Trauma cardiaco cerrado. *Revisita Col Cardiologia Vol 23 No.1* 49-58. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.07.010>.
5. Breikreutz, R., Walcher, F., & Seeger, F. H. (2007). Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: concept of an advanced life support-conformed algorithm. *Critical care medicine*, 35(5 Suppl), S150-S161. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000260626.23848.FC>.
6. Raul J. Gazmuri. Reanimación cardiopulmonar intra-hospitalaria del paciente adulto. *Rev. MED. CLIN. CONDES* 2017, 28(2) 228-238. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.04.010>
7. Joseph, M. X., Disney, P. J., Da Costa, R., & Hutchison, S. J. (2004). Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest*, 126(5), 1592-1597. <https://doi.org/10.1378/chest.126.5.1592>
8. Stanko, L. K., Jacobsohn, E., Tam, J. W., De Wet, C. J., & Avidan, M. (2005). Transthoracic echocardiography: impact on diagnosis and management in tertiary care intensive care units. *Anaesthesia and intensive care*, 33(4), 492-496. <https://doi.org/10.1177/0310057X0503300411>
9. Via, G., Hussain, A., Wells, M., Reardon, R., ElBarbary, M., Noble, V. E., Tsung, J. W., Nesko-vic, A. N., Price, S., Oren-Grinberg, A., Liteplo, A., Cordioli, R., Naqvi, N., Rola, P., Poelaert, J., Gulić, T. G., Sloth, E., Labovitz, A., Kimura, B., Breikreutz, R., ... International Conference on Focused Cardiac UltraSound (IC-FoCUS) (2014). International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 27(7), 683.e1-683.e33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.001>
10. López-Messa J. B. (2017). What should be the appropriate duration of cardiopulmonary resuscitation?. ¿Cuál debe ser la duración apropiada de los intentos de resucitación cardiopulmonar?. *Medicina intensiva*, 41(3), 188-190. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.08.004>

## Fiebre de malta: reporte de caso

### *Malta fever: Clinical case*

---

Edward Jassir Rozo Ortiz <sup>a</sup>, Javier Orlando Barón Barón <sup>b</sup>, Daniela Rocío Castillo López <sup>c</sup>,  
Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez <sup>d</sup>.

---

- a. Internal Medicine Department. San Rafael hospital of Tunja, Colombia. Faculty of Health Sciences, Medicine. Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3519-3645>
- b. Internal Medicine Department. San Rafael hospital of Tunja, Colombia. Faculty of Health Sciences, Medicine. Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2268-7574>
- c. Medical student. San Rafael hospital of Tunja, Colombia. Faculty of Health Sciences, Medicine. Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5547-8023>
- d. MD. Specialist in Epidemiology, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-5720>

DOI: 10.22517/25395203.24668

#### RESUMEN

**Introducción:** La fiebre de malta (brucelosis) es una infección zoonótica producida por cocobacilos gramnegativos, intracelulares facultativos, los cuales se transmiten por el consumo de productos animales no pasteurizados infectados, el contacto de la piel o las membranas mucosas con tejido animal infectado, fluidos animales infectados e inhalación de partículas aerosolizadas infectadas.

**Caso:** Hombre de 34 años residente en zona rural, quien se dedicaba a la ganadería, ingreso a urgencias por presentar cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en picos febriles no cuantificados asociados a escalofríos, astenia, adinamia y mialgias. Mediante la correlación clínico-patológica se llegó al diagnóstico de infección por *Brucella Abortus*.

**Conclusión:** Esta patología es más frecuente en varones adultos. Dentro del cuadro clínico, Los estudios de serológicos (anticuerpos, aglutinación y ensayo inmunocromatográfico) tienen la mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica. El tratamiento se da con medicamentos que actúen en entornos intracelulares ácidos (tetraciclinas, aminoglicosidos, fluoroquinolonas), esto con el fin de controlar la enfermedad, prevenir las complicaciones y evitar las recaídas.

**Palabras clave:** Brucelosis; Fiebre de Malta; Fiebre ondulante; Brucella; Fiebre (DeCS).

### **Abstract**

**Introduction:** Malta fever (brucellosis) is a zoonotic infection produced by intracellular gram-negative coccobacilli, which is transmitted by the consumption of infected unpasteurized animal products, skin contact or mucous membranes with infected animal tissues and fluids, and inhalation of infected aerosolized particles.

**Case:** A 34-year-old man living in a rural area, who works in livestock, was admitted to the emergency department for presenting a clinical picture of 15 days of evolution of unquantified febrile peaks associated with symptoms such as chills, asthenia, adynamia and myalgia. The diagnosis of infection with *Brucella Abortus* was given through clinical-pathological correlation.

**Conclusion:** This pathology is more frequent in adult males. Serological studies (antibodies, agglutination and immunochromatographic assay) prove to have the highest sensitivity and diagnostic specificity in the clinical picture. The treatment is given with medication that acts on intracellular acidic environment (tetracyclines, aminoglycosides, fluoroquinolones), this in order to control the disease, and prevent complications and relapses.

**Keywords:** Brucellosis; Malta Fever; Brucella; Fever (MeSH)

### **Introducción**

La brucelosis, también conocida como “fiebre ondulante”, “fiebre mediterránea” o “fiebre de Malta” es una infección zoonótica producida por bacterias del género *Brucella*, el cual se encuentra dentro de la familia de las Alphaproteobacterias (1)

Los miembros del género *Brucella* son pequeños cocobacilos gram negativos aerobios, intracelulares facultativos, no encapsulados, no esporulados ni móviles. Clásicamente se reconocían 6 especies dentro del género *Brucella*: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis* y *B. neotomae*, cuyo nombre proviene según el tipo de hospedador (ganado, ovejas, cabras, camellos, cerdos u otros animales) (2); solo las tres primeras son perjudiciales para el hombre y presentan una patogenicidad propia que es transmitida a los humanos a través del consumo o ingestión de productos alimenticios de animales infectados (como productos lácteos no pasteurizados) o por contacto con tejidos o fluidos (1) (2).

Actualmente, la brucelosis se considera una enfermedad reemergente y representa un problema de salud pública en muchos países en vías de

desarrollo (3), (13), puesto que la prevalencia de brucelosis ha aumentado debido al creciente turismo internacional y la migración (1).

Se han encontrado distintas áreas endémicas para esta enfermedad, entre las que se incluyen los países de la cuenca mediterránea, Medio Oriente, Asia Central, China, el subcontinente Indio, África Subsahariana y partes de México y América Central y del Sur (4). En todo el mundo, se reportan aproximadamente 500.000 casos anualmente y se estima que hay 2.4 billones de personas en riesgo(2), (5), (12).

El objetivo del siguiente manuscrito es presentar el caso clínico de un paciente con fiebre de Malta (Brucelosis) atendido en el Hospital San Rafael De Tunja.

### **Caso clínico**

Hombre de 34 años residente del área rural de Sotaquirá (Boyacá). Ingresó al servicio de urgencias del centro asistencial de segundo nivel por presentar cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en picos febriles no cuantificados asociados a escalofríos, astenia, adinamia y mialgias, refiere que había consumido amoxicilina 500 mg cada 8 horas, clorfeniramina 4mg cada 8 horas y ácido ascórbico 500 mg día por 7 días sin presentar mejoría.

El paciente refería antecedentes laborales importantes de contacto con ganado vacuno y sus fluidos sin los adecuados elementos de bioseguridad. Los signos vitales de ingreso fueron temperatura 37,9 °C, frecuencia cardíaca 117 latidos por minuto, presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, destacándose taquicardia y fiebre, en el examen físico general no reveló alteraciones aparte de las descritas.

Por los antecedentes laborales y el cuadro clínico del paciente se decidió realizar paraclínicos (Tabla 1). Las pruebas de seroaglutinación confirmaron el diagnóstico de brucelosis, ante esto, se recetó doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas y rifampicina 300 mg vía oral cada 8 horas por 6 semanas, con lo cual se obtuvo mejoría de cuadro, y se indicó al paciente seguimiento ambulatorio.

*«El paciente refería antecedentes laborales importantes de contacto con ganado vacuno y sus fluidos sin los adecuados elementos de bioseguridad ...»*



Tabla 1. Laboratorios de ingreso.

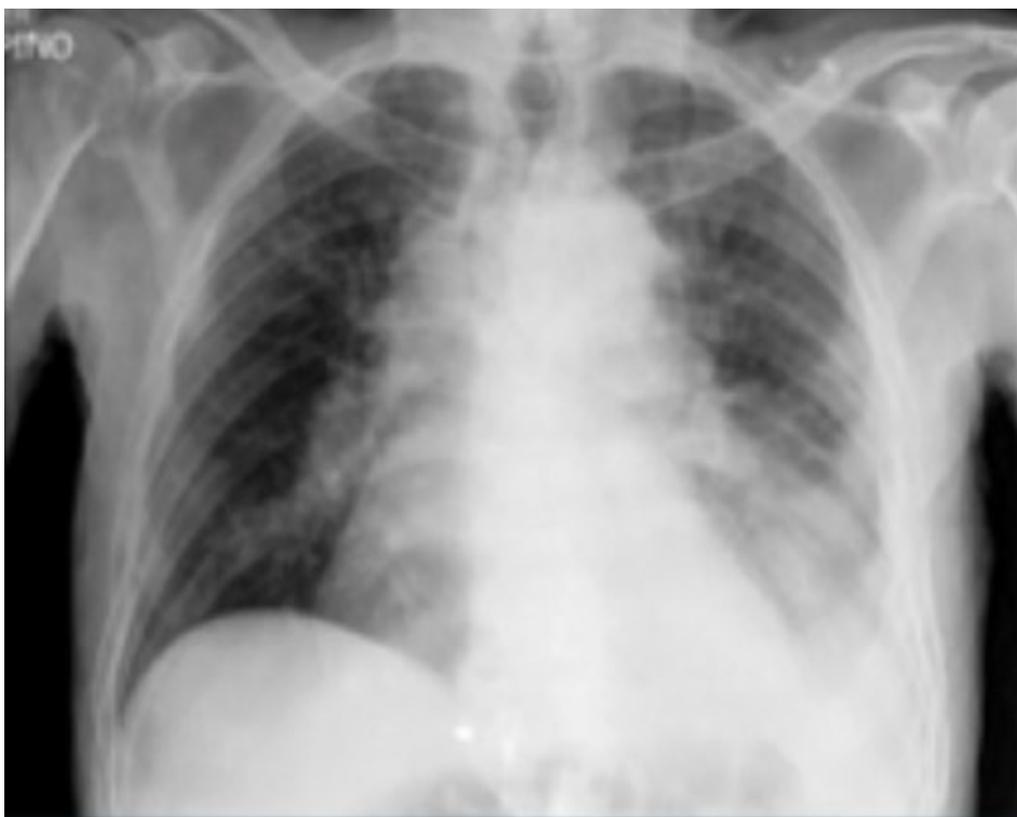
<b>Tabla 1. Laboratorios de ingreso.</b>		
<b>Laboratorios.</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referencia</b>
Leucocitos	98600/mm <sup>3</sup>	4500 a 11000/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	46,8%	40,0 a 65,0 %
Linfocitos	41,40%	30,0 a 40,0%
Monocitos	11,60%	3,0 a 10,0%
Plaquetas	226000/mm <sup>3</sup>	150 a 350000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	14,5 gr/dl	14,50 a 16,50 g/dl
Proteína C reactiva	50,8 mg/l	0.5-10 mg/l
Hemocultivos	Negativo a las 48 horas	Negativo
Urocultivo	Negativo a las 48 horas	Negativo
TGP/ALT	104 U/L	Hasta 42 UI/L
TGO/AST	70 U/L	Hasta 37 UI/L
Antígeno de superficie de Hepatitis B	Negativo	Negativo
Anticuerpos contra Hepatitis C	Negativo	Negativo
Reacción de WIDAL	Negativo	Negativo
<i>Salmonella Typhi</i> O	No reactivo	No reactivo
<i>Salmonella Typhi</i> H	Negativo	Negativo
<i>Salmonella Paratyphi</i> A	Negativo	Negativo
<i>Salmonella Paratyphi</i> B	Negativo	Negativo
Reacción de Weil Felix	Negativo	Negativo
Anticuerpos totales antibrucella (método rosa de bengala)	100 UI/ml positivo	Menor de 25 UI/ml
Reacción de Huddleson ( <i>Brucella Abortus</i> )	Reactivo (1/320)	No reactivo

Una vez completado el tratamiento, el paciente es valorado nuevamente por consulta externa, el servicio de infectología consideró que el tratamiento dual (doxiciclina y rifampicina) era adecuado, sin embargo, el paciente persistía con serología positiva para infección por *Brucella* (Reacción de Huddleson -*Brucella abortus*- técnica de aglutinación en placa positiva), por lo cual se modificó el manejo indicado así: ciprofloxacina 500mg tableta cada 12 horas por 20 días, doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 20 días y

laboratorios de control.

Después de 10 meses, el paciente ingresó nuevamente al servicio de urgencias por cuadro sintomatológico similar al anteriormente presentado, esta vez asociado a mialgias y artralgias, los laboratorios mostraban aumento leve de transaminasas, la ecografía abdominal evidenciaba hepatoesplenomegalia y la radiografía de tórax no indicaba alteraciones, la tráquea en posición central, a nivel de los campos pulmonares no se observaron condensaciones ni datos sugestivos de atelectasias anormales, hilos sin alteración silueta cardíaca dentro de los límites normales, ángulos cardio y costo frénicos libres, mineralización ósea dentro de los parámetros normales (Figura 1).

**Figura 1.** Radiografía de tórax.



Ante los resultados obtenidos en la ecografía y la radiografía de tórax, se decidió hospitalizar al paciente, indicando manejo por sospecha de recaída por *Brucella* con Doxiciclina 100mg cada 12 horas más gentamicina 240 mg endovenosa por día. El paciente completó 6 días de manejo antimicrobiano intrahospitalario presentando mejoría de los síntomas indicando egreso con seguimiento ambulatorio.

## Discusión

En América Latina, México presenta la mayor incidencia anual de casos de brucelosis. En América del Sur, Perú y Argentina tienen las mayores incidencias de 34,9 y 8,4 casos anuales por millón de habitantes. En Colombia, la incidencia es de 1,85 casos anuales por millón de habitantes. La enfermedad en áreas no endémicas es de origen ocupacional y la población más afectada son los varones adultos (6).

En la tabla 2 se enumeran las principales manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más frecuentes y su prevalencia (14).

**Tabla 2.** Características clínicas y paraclínicas de la fiebre de Malta

<b>Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de la fiebre de Malta (1).</b>	
<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
Fiebre	76%
Malestar	68%
Sudores nocturnos	72%
Artralgias	80%
Hepatomegalia	50%
Esplenomegalia	29%
<b>Hallazgos en paraclínicos</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
Elevación de alanina aminotransferasa	33%
Anemia	27%
Leucopenia	9%
leucocitosis	8%
linfocitosis relativa	24%
Trombocitopenia	12%
Pancitopenia	<1%

Es importante tener en cuenta que en los pacientes con fiebre de origen desconocido se debe realizar el panel de antígenos antifebriles para descartar otras patologías infecciosas, dentro de los cuales se puede realizar hemocultivos que tiene una sensibilidad baja para brucelosis (15 a 60%) (1), es por este motivo que para este caso se prefirió realizar las pruebas serológicas que permiten la detección de anticuerpos contra el lipopolisacárido u otros antígenos de la bacterias como la ELISA IgM e IgG (sensibilidad 94%, especificidad 97%), prueba de aglutinación de Rose Bengal (sensibilidad 87%, especificidad 100%) y el ensayo de flujo lateral inmunocromatográfico

*«Es importante tener en cuenta que en los pacientes con fiebre de origen desconocido se debe realizar el panel de antígenos antifebriles para descartar otras patologías infecciosas...»*



(sensibilidad 92%, especificidad 97%) (1, 6, 7), los cuales fueron positivos en el caso presentado.

El objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad, prevenir complicaciones, recaídas y secuelas (8) (15), por lo cual se incluyen antibióticos combinados con actividad en entornos intracelulares ácidos, a altas dosis con duración prolongada ya que disminuye el riesgo de recaída (7). Dentro de los regímenes de manejo para la población en general, se pueden combinar la doxiciclina con un aminoglucósido (estreptomicina o gentamicina) o la combinación de doxiciclina con rifampicina durante 6 semanas; siendo la primera combinación más eficaz y con menor riesgo de recaída (8). En casos de recaída o falla terapéutica se deben adicionar las fluoroquinolonas (9).

En el caso de las mujeres en estado de gestación el tratamiento es incierto, puesto que las tetraciclinas están contraindicadas (10), sin embargo, en embarazos de menos de 36 semanas, se puede dar manejo con trimetropim-sulfametoaxol con rifampicina durante seis semanas, y en caso de más de 36 semanas se prefiere dar monoterapia con rifampicina hasta el parto, esto último por el riesgo de kernicterus neonatal con el uso de trimetropim-sulfametoaxol. Después del parto, se da manejo con la terapia combinada como en adultos no embarazadas (11).

Entre el 5 al 15% de los pacientes pueden presentar recaída después del tratamiento, incluso hasta 12 meses después (1), dentro de los factores que pueden predecir la recaída están la temperatura  $\geq 38.3$  ° C, duración de los síntomas  $< 10$  días antes del tratamiento y hemocultivos positivos al inicio del estudio. Las causas de recaída incluyen un régimen antibiótico inadecuado, duración inadecuada de la terapia con antibióticos, falta de adherencia o focos localizados de infección (1) (7).

**Conflictos de intereses:** Ninguno

**Financiación:** Ninguno

**Correspondencia electrónica:** drcastillo@uniboyaca.edu.co

## Referencias

1. Bosilkovski M. Brucellosis : epidemiology , microbiology , clinical manifestations , and diagnosis. [Internet] 2019 [citado el 8 de agosto 2021] Disponible en: file:///D:/CARDIOLOGIA/ARTICULOS DE BRUCELOSIS/brucellosis - UpToDate.pdf Eng (3).pdf
2. Facciola A, Palamara M, D'Andrea G, Marano F, Magliarditi D, Puglisi G, et al. Brucellosis is a public health problem in southern Italy: Burden and epidemiological trend of human and animal disease. *J Infect Public Health* [Internet]. 2018;11(6):861–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.07.007>
3. Colmenero JD. Chronic bacterial infections (II). Brucellosis. *Med* [Internet]. 2018;12(53):3124–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.021>
4. Sánchez Ramos A, Arteaga Lira MÁ. Brucellosis: Un problema de salud no reportado en Hidalgo. *TEPEXI Boletín Científico la Esc Super Tepeji del Río*. 2019;6(12):34–7.
5. Abdelbaset AE, Abushahba MFN, Hamed MI, Rawy MS. Sero-diagnosis of brucellosis in sheep and humans in Assiut and El-Minya governorates, Egypt. *Int J Vet Sci Med* [Internet] 2018;6(sup1):S63–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.01.007>
6. Rodríguez Y, Torres SN, Mora JFJ, Charry JCV. Brucellosis recurrente. [Internet]. 2014;47(1–2):32–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0120-4912\(15\)30129-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0120-4912(15)30129-4)
7. Dadar M, Shahali Y, Whatmore AM. Human brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, major risk factors and prevention. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 2019;292(November 2018):39–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.12.009>
8. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M SP. Antibiotics for treating human brucellosis ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Libr*. 2012;(10):1–89.
9. Center for Disease Control and Prevention. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing and Prevention. 2017;1–35. Available from: <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosi-reference-guide.pdf>
10. Vilchez G, Espinoza M, D'Onadio G, Saona P, Gotuzzo E. Brucellosis in pregnancy: Clinical aspects and obstetric outcomes. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;38:95–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.027>
11. Gulsun S, Aslan S, Satıcı O, Gul T. Brucellosis in pregnancy. *Trop Doct*. 2011;41(2):82–4.
12. Harrison ER, Posada R. Brucellosis. *Pediatr Rev*. 2018;39(4):222–4.
13. Ortiz-reynoso MDM. *Medicina e Investigación*. 2015;3(2):2–6.
14. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12).
15. Guzmán-Hernández RL, Contreras-Rodríguez A, Ávila-Calderón ED, Morales-García MR. Brucellosis: Zoonosis de importancia en México. *Rev Chil Infectol*. 2016;33(6):656–62.

# Fístula colovesical secundaria a diverticulitis complicada: tratamiento laparoscópico - Reporte de caso

## *Colovesical fistula secondary to complicated diverticulitis, laparoscopic treatment - A case report*

---

Alfonso León Gómez Pineda <sup>a</sup>, Gonzalo Domínguez Alvarado <sup>b</sup>, Paula Andrea Peña <sup>c</sup>,  
María Fernanda Orozco <sup>d</sup>, Luis Ernesto López Gómez <sup>e</sup>.

---

- a. Médico Interno. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Semillero de innovación e investigación en cirugía (SIIC). Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7224-0906>
- b. Médico. Especialista en Epidemiología. Docente, Director grupo de Investigación e innovación quirúrgica. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7512-8733>
- c. Médico Interno. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Semillero de innovación e investigación en cirugía (SIIC). Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9938-6625>
- d. Médico Interno. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Semillero de innovación e investigación en cirugía (SIIC). Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5544-0340>
- e. Médico. Especialista en Cirugía General y Oncológica, Clínica Foscal Internacional. Fellowship en obesidad, Gastro Obeso Center de São Paulo. Docente de cirugía Universidad Autónoma de Bucaramanga. Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3666-2159>

DOI: 10.22517/25395203.24872

### RESUMEN

**Introducción:** La fístula colovesical es la unión entre la vejiga y el intestino grueso, se presenta en el 2% de los pacientes con enfermedad diverticular del colon, genera síntomas como neumaturia y fecaluria, asociados a infecciones urinarias recurrentes. Los pacientes se diagnostican mediante estudios imagenológicos y su tratamiento generalmente es quirúrgico.

**Objetivo:** Reportar el caso de tratamiento laparoscópico de paciente con fístula colovesical secundaria a diverticulitis complicada.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 69 años, con antecedente de enfermedad diverticular, cursando con infección de vías urinarias recurrentes, fecaluria y neumaturia. La cistoscopia no mostró trayecto fistuloso y la tomografía abdominopélvica mostró hallazgos infla-

matorios y fístula colovesical asociada a diverticulitis complicada. Durante procedimiento laparoscópico se encuentra absceso pericólico sin evidencia del trayecto fistuloso, se realizó drenaje, sutura del colon e interposición del epiplón, sin resección intestinal. Paciente con adecuada evolución postoperatoria con egreso al sexto día. El objetivo del tratamiento quirúrgico se centra en el control de complicaciones generadas por los divertículos, en este caso, la fístula colovesical.

**Conclusiones:** El procedimiento laparoscópico es de mínima invasión, no presenta la morbilidad que implica una resección de colon o una colostomía y se asocia con una recuperación funcional más rápida.

Palabras clave: Fístula intestinal, divertículo del colon, absceso abdominal, laparoscopia

## ABSTRACT

**Introduction:** The colovesical fistula is a junction between the urinary bladder and the large intestine. It occurs in 2% of patients with diverticular disease of the colon and generates symptoms such as pneumaturia and fecaluria associated with recurrent urinary tract infections. The patients are diagnosed by imaging studies and their treatment is usually surgical.

Objective: To report the laparoscopic treatment administered to a patient that presented a case of colovesical fistula secondary to severe diverticulitis.

**Case report:** The case of a 69-year-old male patient with a medical record of diverticular disease, who presented recurrent urinary tract infection, fecaluria, and pneumaturia is presented. The cystoscopy procedure showed no signs of anal fistula, and the abdominopelvic tomography showed signals of inflammations and colovesical fistula associated with complicated diverticulitis. During the laparoscopic procedure, a pericolic abscess was found without evidence of anal fistula. Drainage and suture of the colon and omentum interposition were performed without presenting intestinal resection. The patient had an adequate postoperative recovery and was discharged on the sixth day. The aim of this surgical treatment is focused on the control of medical complications caused by diverticulitis, in this case, colovesical fistula.

Conclusions: This procedure is minimally invasive, and it is associated with a faster functional recovery since it does not present the morbidity of a colon resection or colostomy.

**Keywords:** Intestinal fistula, diverticulum, abdominal abscess, laparoscopy.

## Introducción

La fístula colovesical (FCV) es una comunicación patológica entre la vejiga y el intestino grueso, causada principalmente por la enfermedad diverticular del colon sigmoideas (80%) cuya probabilidad de desarrollar una FCV oscila entre el 1-4% de los casos (1); seguida del cáncer de colon (15%) y otras causas menos frecuentes como la enfermedad de Crohn (5%), complicaciones de radioterapia, cáncer vesical y lesiones iatrogénicas (1,2).

La comunicación patológica entre la vejiga y el intestino grueso genera el paso del contenido intestinal hacia la vejiga y viceversa, por lo que se presentan múltiples manifestaciones clínicas como la neumaturia (71% - 90%) y fecaluria (51% - 76%), considerados signos patognomónicos de esta patología (3). La presencia de materia fecal en la vía urinaria propicia el medio para la aparición de infecciones de vías urinarias recurrentes, por lo que es frecuente la presencia de síntomas urinarios irritativos en estos pacientes (66%). Además, se pueden presentar otras manifestaciones como dolor abdominal (71%), hematuria (30%) y peritonitis localizada (14%) (2). Las manifestaciones clínicas de esta entidad varían de un paciente a otro, llegando a ser tan severas como una urosepsis, frecuente en adultos mayores (3).

El diagnóstico de la FCV generalmente se realiza por la clínica del paciente, pero es importante la verificación por medio de exámenes imagenológicos para confirmar, localizar la zona en donde se encuentra la fístula y descartar la presencia de otras posibles complicaciones (4). Existen múltiples estudios de imágenes que permiten identificar las FCV, entre ellos, el estándar de oro es la Tomografía computarizada (TC) con doble contraste, puesto que posee una alta sensibilidad (>90%) para identificar la lesión y permite visualizar las estructuras adyacentes (4,5). El tratamiento de las FCV es principalmente quirúrgico, generalmente por medio de laparotomía se realiza corrección de la fístula y resección del segmento intestinal comprometido (5).

El objetivo de este reporte de caso es presentar la clínica y evolución atípica de una fístula colovesical secundaria a diverticulitis complicada grado IIb, manejada mediante técnica laparoscópica, sin resección del segmento intestinal afectado.

## Caso clínico

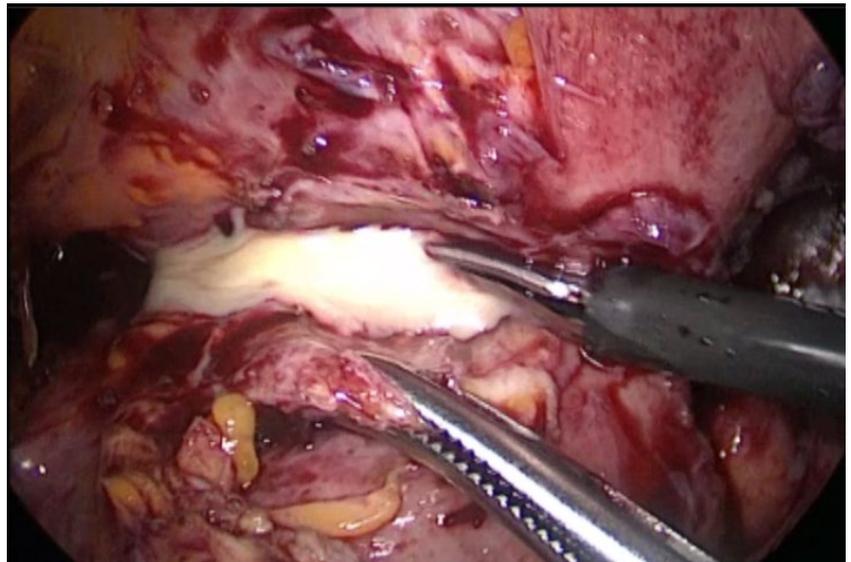
Paciente masculino de 69 años de edad, con antecedentes de Enfermedad diverticular, hipertensión arterial (HTA) e hiperplasia prostática benigna (HPB). Ingresó al servicio de urgencias por clínica de una semana,

caracterizada por dolor en el hipogastrio asociado con disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y fiebre no cuantificada. En el examen físico de ingreso se encuentra globo vesical a pesar de micción positiva, paraclínicos de ingreso con función renal alterada, albuminuria, hematuria, bacteriuria y urocultivo positivo para *Escherichia coli* (EC) multisensible e impresión diagnóstica inicial de infección de vías urinarias complicada, por lo que realizaron cateterismo vesical e iniciaron antibioticoterapia.

Durante manejo intrahospitalario presentó un episodio de fecaluria y neumaturia, sugestivas de FCV, se realizó cistoscopia transuretral en donde no se evidencian trayectos fistulosos. Ante la ausencia de etiología, realizaron Tomografía Computarizada (TC) abdominopélvica con doble contraste, con hallazgos inflamatorios con aire en su interior, que evidencian la presencia de fístula colovesical asociada a enfermedad diverticular complicada (Figura 1). El paciente fue valorado por cirugía general, quienes consideraron ante clínica y hallazgos imagenológicos que requería un tratamiento quirúrgico con cierre del orificio fistuloso.

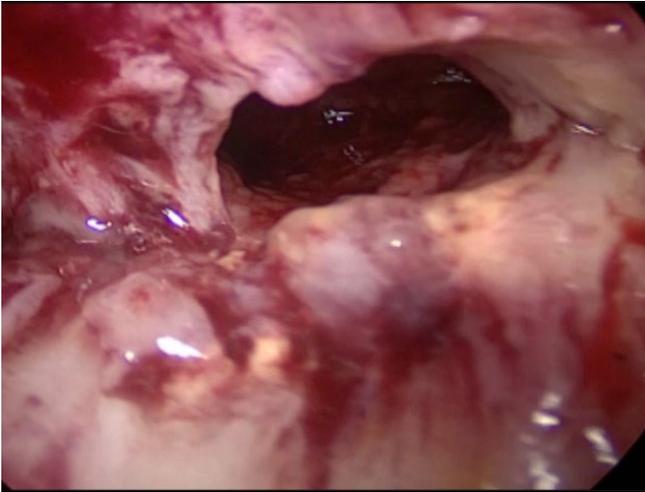


▲ Figura 1. Tomografía axial computarizada abdominopélvica: corte sagital en donde se evidencia divertículo a nivel colónico, absceso pericólico bien (Flecha blanca), con burbuja de aire en su interior (Flecha amarilla).

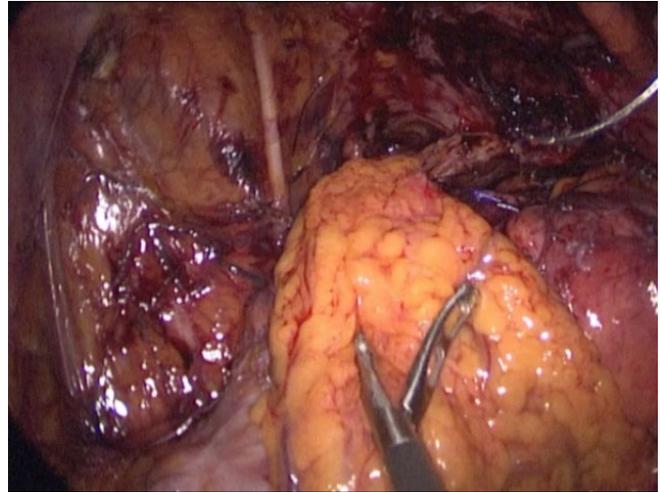


▲ Figura 2. Fotografía intraoperatoria: Drenaje de absceso pericólico entre el colon sigmoideos y la vejiga.

El procedimiento laparoscópico se realizó bajo anestesia general. Presencia de cambios inflamatorios con emplastramiento del colon sigmoideos hacia la pelvis. Por disección meticulosa se logra separar el borde antimesentérico del colon sigmoideos de la cara posterior de la vejiga, identificando en este lugar una colección purulenta entre la vejiga y el colon (Figura 2).



▲ Figura 3. Fotografía intraoperatoria: Cavity de absceso posterior a drenaje.



▲ Figura 4. Fotografía intraoperatoria: Interposición con sutura de parche de Epiplón entre el colon sigmoídes y la vejiga



▲ Figura 5. Fotografía intraoperatoria: Colocación de dren en cavidad abdominopélvica.

Se practica drenaje del absceso, estableciendo el diagnóstico postoperatorio de un absceso pericólico con fístula colovesical (Figura 3).

Se realizó cierre del defecto del sigmoídes, sin sigmoidectomía. Interposición de epiplón entre la vejiga y la cara anterior del recto fijándolo con puntos de seda al tejido perirrectal (Figura 4).

Se deja dren en fosa pélvica (Figura 5). Sonda vesical a permanencia.

Postoperatorio con evolución satisfactoria. Drenaje claro y escaso. Diuresis por sonda en cantidad y aspecto adecuados. Fue dado de alta con ausencia de síntomas, seis días después del procedimiento. 24 meses de seguimiento, paciente persiste asintomático, niega nuevos episodios de infección urinaria.

## Discusión

La FCV es una comunicación anormal entre el intestino y la vejiga que en el 80% de los casos es secundaria a diverticulitis complicada, siendo más frecuente en pacientes de la tercera edad, con una relación 3:1 en hombres (6), lo que concuerda con nuestro paciente.

En este texto, se expone el caso de un paciente con antecedente de enfermedad diverticular que cursa con la sintomatología usual de la FCV, dado por neumaturia y fecaluria asociadas a síntomas urinarios irritativos. Estos síntomas se consideran patognomónicos de esta complicación y son presentados por más del 75% de los pacientes con FCV, por lo que es posible realizar un diagnóstico clínico (7-9).

Ante la presencia de síntomas patognomónicos que sugieren el diagnóstico de FCV, es necesario el uso de pruebas diagnósticas adicionales para confirmar la existencia de la fístula, esclarecer la etiología, observar estructuras adyacentes y determinar la estrategia terapéutica (9). Entre los estudios más utilizados se encuentra la TC con contraste oral e intravenoso como examen de primera línea, presenta una sensibilidad del 92% al 100%, los hallazgos descritos en la literatura son presencia de aire en la vejiga, engrosamiento de la pared vesical e intestinal, presencia de divertículos colónicos y la presencia de una masa paravesical de tejido blando con aire en su interior (4,8,9).

La resonancia magnética (RM) tiene una sensibilidad del 100%, puede detallar la morfología de la fístula y su localización anatómica (10), sin embargo, no se realiza de rutina en nuestro medio ya que es un estudio costoso y poco accesible. El examen endoscópico más utilizado es la cistoscopia, una herramienta útil para detectar alteraciones en la vejiga, pero, su sensibilidad en este caso solo es del 35% al 60%, en ella se puede visualizar directamente el orificio de la fístula o hallazgos sugestivos como lo son el edema, eritema o ulceración de la pared de la vejiga (4, 8,10). En este caso, se utilizó en primera instancia la Cistoscopia en la cual no se encontraron hallazgos sugestivos de FCV, pero, debido a la sintomatología del paciente, se decidió realizar tomografía en donde se encontró el tracto fistuloso.

*Estos síntomas se consideran patognomónicos de esta complicación y son presentados por más del 75% de los pacientes con FCV, por lo que es posible realizar un diagnóstico clínico..»*



*«Es importante resaltar que existe una probabilidad de conversión a cirugía abierta cuando se somete a laparoscopia en el 5-40% de los casos...»*

El manejo de la FCV se divide en conservador y quirúrgico. El tratamiento conservador consiste en reposo intestinal con nutrición parenteral total, antibioticoterapia, esteroides y drenaje del catéter uretral. Este enfoque se considera viable en pacientes con esperanza de vida corta, mal estado general o que no son aptos para la realización de una cirugía mayor; no obstante, se ha asociado a mayor riesgo de sepsis, por lo que la indicación en la población general es llevar a cabo un manejo quirúrgico definitivo (6,8).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, consiste en la resección y la anastomosis del segmento intestinal afectado y el cierre de la vejiga (5,9,11). Tradicionalmente se ha llevado a cabo a través de Laparotomía, no obstante, un nuevo enfoque en este manejo es la cirugía laparoscópica con la que se han encontrado mayores beneficios. Gilshtein y col, evidenciaron una menor tasa de morbilidad con la cirugía laparoscópica (11.8%) versus laparotomía (50%), siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p:0.027$ ); además, se encontró un odds ratio (OR) siete veces mayor de presentar complicaciones en la herida quirúrgica para el grupo de laparotomía ( $p:0.023$ ) (12). De igual forma, se ha encontrado una menor estancia hospitalaria en los pacientes con enfermedad diverticular sometidos a laparoscopia comparado con los pacientes sometidos a cirugía abierta (SMD: -7,65, 95% IC (-10.96, -4.32),  $p: 0,000$ ) (13,14).

Es importante resaltar que existe una probabilidad de conversión a cirugía abierta cuando se somete a laparoscopia en el 5-40% de los casos especialmente en pacientes con ciertas condiciones específicas, tales como la localización de la fístula en la pared posterior de la vejiga, antecedente de operaciones abdominales previas y dificultad en la visión de la FCV en la pelvis (14,15).

Teniendo en cuenta que el paciente de este caso no tenía ninguna comorbilidad o factores de riesgo para conversión a cirugía abierta, se decide realizar procedimiento mínimamente invasivo. Durante el procedimiento quirúrgico no se evidenció el orificio fistuloso, lo que no descarta el diagnóstico de FCV, al contrario, es un ejemplo del adecuado manejo preoperatorio que permitió la epitelización natural y cierre de los mismos, quedando como consecuencia el absceso pericólico que no tenía vía natural de salida,

« *Actualmente, no hay evidencia significativa que sugiera un estándar de oro para el manejo de la FCV.»*

por lo cual era indispensable su drenaje. De igual forma, por los hallazgos intraoperatorios se realiza cierre del defecto del sigmoides, sin sigmoidectomía, con la interposición de epiplón entre la vejiga y cara anterior del recto, ofreciendo un manejo preservador del órgano, evitando así prolongación del tiempo operatorio y mayores morbilidades relacionadas con el mismo.

Actualmente, no hay evidencia significativa que sugiera un estándar de oro para el manejo de la FCV. Por lo que es importante la individualización del paciente con el fin de escoger la mejor terapéutica (16). Para poder definir seguridad y eficacia, deben realizarse estudios multicéntricos con el mayor nivel de evidencia para evaluar las variables que pueden pronosticar un mejor o peor desenlace y considerarse un proceso seguro, eficaz y reproducible.

### **Conclusión**

La FCV es una complicación que se presenta en el 2% de los pacientes con enfermedad diverticular de colon, especialmente en las personas con edad avanzada. La clínica de esta patología es característica y se puede confirmar con imágenes. Respecto al tratamiento, teniendo en cuenta el número limitado de estudios, el enfoque laparoscópico se puede considerar de primera línea en pacientes con bajo riesgo de conversión a cirugía abierta ya que se asocia con una recuperación funcional más rápida y menor tasa de complicaciones. En este caso se optó por no efectuar la sigmoidectomía, ofreciendo un manejo preservador del órgano, evitando así prolongación del tiempo operatorio y mayores morbilidades relacionadas con el mismo. La maniobra de interposición de epiplón entre la vejiga y el colon, suturándolo a manera de parche, ofrece seguridad del aislamiento de estas dos vísceras.

## Referencias

1. Szymanska A, Szopinski T, Bukowczan J. Fistulas enterovesicales: etiología, imagenología y manejo. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 617967. doi: 10.1155 / 2013/617967.
2. Garcea, G., Majid, I., Sutton, C. D., Pattenden, C. J., & Thomas, W. M. (2006). Diagnosis and management of colovesical fistulae; six-year experience of 90 consecutive cases. *Colorectal Disease*, 8(4), 347–352. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00928.x>
3. Castilla O, Rodríguez A., Campaña G. Fistula colovesical secundaria a enfermedad diverticular: cirugía laparoscópica electiva. *Rev Chil Cir* . 2012. (64) 278-281. doi: 10.4067/S0718-40262012000300010.
4. Zagoria R., Dyer R., Brady C. *The Lower Urinary Tract. Genitourinary Imaging: The Requisites*. Philadelphia: Elsevier; 2004.
5. Biffoni M., Urciuoli P., Grimaldi G., Eberspacher C. Colovesical fistula complicating diverticular disease: diagnosis and surgical management in elderly. *Minerva Chir*. 2019 Apr; 74(2): 187-188. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07723-4.
6. Cochetti G, Del Zingaro M, Boni A, Cocca D, Panciarola M, Tiezzi A, Gaudio G, Balzarini F, Ursi P, Mearini E. Colovesical fistula: review on conservative management, surgical techniques and minimally invasive approaches. *G Chir*. 2018 Jul-Aug;39(4):195-207. PMID: 30039786.
7. Leicht W., Thomas C., Thüroff J., Roos F.. Colovesical fistula caused by diverticulitis of the sigmoid colon: diagnosis and treatment. *Urologe A*. 2012 Jul;51 (7):971-4. doi: 10.1007/s00120-012-2910-x.
8. Harcharan G. Diagnosis and surgical management of uroenteric fistula. *Surg Clin N Am* 96 (2016) 583–592. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.02.012>
9. Melchior S., Cudovic D., Jones J., Thomas C. Diagnosis and surgical management of colovesical fistulas due to sigmoid diverticulitis. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):978-82. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.022.
10. Tang YZ, Booth TC, Swallow D, et al. Imaging features of colovesical fistulae on MRI. *The British journal of radiology*. 2012; 85(1018):1371-1375. doi:10.1259/bjr/55871151
11. Tomizawa K, Hanaoka Y, Moriyama J1, Matoba S1. Laparoscopic surgery for colovesical fistula associated with sigmoid colon diverticulitis: a review of 39 cases. 2019; 3 (1): 36–42. doi: 10.23922 / jarc.2018-008
12. Gilshtein, H., Yellinek, S., Maenza, J., & Wexner, S. D. (2020). Surgical management of colovesical fistulas. *Techniques in Coloproctology*, 24(8), 851–854. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02247-0>
13. Siddiqui, M. R. S., Sajid, M. S., Khatri, K., Cheek, E., & Baig, M. K. Elective open versus laparoscopic sigmoid colectomy for diverticular disease: A Meta-analysis with the sigma trial. *World Journal of Surgery*. 2010; 34(12), 2883–2901. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0762-3>
14. Marney L., Hong Y. Laparoscopic Management of Diverticular Colovesical Fistula: Experience in 15 Cases and Review of the Literature. *Int Surg*. 2013 Apr-Jun; 98(2): 101–109. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00024.1
15. Kitaguchi D., Enomoto T., Ohara Y. Laparoscopic surgery for diverticular colovesical fistula: single-center experience of 11 cases. *BMC Res Notes*. 2020. Mar 24;13(1):177. doi: 10.1186/s13104-020-05022-4.
16. Badic, B., Leroux, G., Thereaux, J., Joumond, A. Colovesical Fistula Complicating Diverticular Disease. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2017 April 27(2), 94–97. doi:10.1097/sle.0000000000000375.

# Metástasis pulmonar y pleural en cáncer de pene, una patología infrecuente.

## *Pulmonary and pleural metastasis in penile cancer, an uncommon pathology*

---

Edward Rozo Ortiz <sup>a</sup>, Miguel Leonardo Arias Duarte <sup>b</sup>,  
Sonia Elizabeth Reyes Peña <sup>c</sup>, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez <sup>d</sup>.

---

- a. MD. Internal Medicine specialist, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3519-3645>
- b. MD. Specialist in Epidemiology, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-5054>
- c. MD. Specialist in Epidemiology, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-7405>
- d. MD. Specialist in Epidemiology, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-5720>

DOI: 10.22517/25395203.24914

### RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma de pene es un tumor infrecuente en nuestro medio con menos del 1% de muertes en el hombre. Se define como el proceso proliferativo y desordenado de las células epiteliales escamosas del pene.

**Objetivo:** Presentar el caso de un paciente que presentó cáncer de pene con metástasis a pulmón.

**Caso clínico:** Paciente de 85 años ingreso por cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en hematuria asociado a tos no productiva, lumbalgia, astenia y adinamia. Tenían antecedentes de carcinoma escamosos de pene, fumador pesado hasta hace dos años, exposición crónica a humo de leña. Al examen físico con regular estado general, ruidos respiratorios sugestivos de hipoventilación izquierda, ausencia de pene por antecedentes y sonda vesical salida de orina hematórica, ganglios en región inguinal, edema en miembros inferiores con formación de flictenas en cara dorsal de los pies. Los estudios imagenológicos confirmaron la presencia de masa a región pulmonar junto con fracturas patológicas a nivel torácico, por lo que se dio manejo paliativo con egreso hospitalario.

**Conclusiones:** El cáncer de pene es una patología de baja prevalencia a nivel mundial. Aproximadamente el 95% de estos cánceres son carcinomas de células escamosas que fácilmente pueden diseminarse localmente a través de canales linfáticos o vasculares, a pesar de ello, la probabilidad de enfermedad metastásica es rara, y afecta principalmente a órganos como el hígado, los huesos y al cerebro, sin embargo, se han reportado pocos casos de metástasis a columna dorsal, corazón, retroperitoneo, tejido mamario masculino, pulmón y metástasis cutáneas.

**Palabras clave:** Cáncer de pene, metástasis, pulmón, linfáticos, carcinoma de células escamosas.

### **Abstract**

**Introduction:** Carcinoma of the penis is a rare tumor in our environment, constituting less than 1% of deaths in men and it is defined as the proliferative disordered process of squamous epithelial cells of the penis.

**Objective:** The objective of the following manuscript is to present the case of a patient who developed cancer of the penis with metastasis to the lung.

**Clinical case:** An 85-year-old patient was admitted due to a 24-hour clinical picture consisting of hematuria associated with non-productive cough, low back pain, asthenia and adynamia. He had a history of squamous cell carcinoma of the penis, he was identified as a heavy smoker until two years ago and presented chronic exposure to wood smoke. On the physical examination, the patient evidenced a regular general state, respiratory sounds that suggested left hypoventilation, absence of penis due to his clinical history and outflow of hematuric urine through bladder catheter, ganglia in the inguinal region, edema in the lower limbs with formation of flictenas on the dorsal zone of the feet. Imaging studies confirmed the presence of mass in a pulmonary region together with pathological fractures at the thoracic level, thus, palliative care was provided, and the patient was discharged from the hospital.

**Conclusions:** Penile cancer is a low prevalence worldwide pathology. Approximately 95% of these cancers are squamous cell carcinomas, which can easily spread locally through lymphatic or vascular channels; nonetheless, its metastatic disease development is rare and mainly affects organs such as the liver, bone, and brain. However, few cases of metastasis to the dorsal spine, heart, retroperitoneum, breast tissue, lung, and skin have been reported.

« *Dentro de las complicaciones asociadas de mayor relevancia se encuentran las metástasis, teniendo en cuenta el punto de vista biológico...»*

**Keywords:** Cancer of the penis; metastasis; lung; lymphatic squamous cell carcinoma.

### **Introducción**

El carcinoma de pene es un tumor infrecuente que constituye menos del 1% de muertes en el hombre (1, 2). Según un estudio realizado por la Universidad del Valle en el 2004, en Colombia, esta patología tiene una tasa de incidencia 1.11-2 por 100.000 habitantes y se escalona a nivel mundial como un país con baja incidencia de esta enfermedad; conclusiones similares se hallan en un estudio en la ciudad de Pasto, entre los años 2008 – 2012, donde se encontró una incidencia de 1.8% por 100.000 hombres-año (3).

La patología generalmente se presenta como un proceso proliferativo y desordenado de las células epiteliales escamosas del pene. Es originado habitualmente en el epitelio de la porción interna del prepucio y glande. Más del 95% de las neoplasias malignas del pene son carcinomas de células escamosas (4).

Dentro de las complicaciones asociadas de mayor relevancia se encuentran las metástasis, teniendo en cuenta el punto de vista biológico, su diseminación se realiza por un mecanismo de embolización y no de penetración, con extensión inicial por vía linfática hacia los ganglios inguinales, posteriormente a las cadenas iliacas y finalmente, se desarrollan las metástasis a distancia en menos del 10% de los casos (4). Cabe señalar que las metástasis a pulmón de origen primario en pene son muy raras en la población y más teniendo en cuenta el bajo nivel metastásico de esta patología posterior a su tratamiento quirúrgico. El tratamiento mediante penectomía parcial o total suele ser efectiva con pocas recidivas a nivel local. Sin embargo, en el momento de la cirugía pueden existir micrometástasis a nivel ganglionar que posteriormente influirán en la aparición de las recidivas loco-regionales y a distancia (5, 6).

El objetivo del siguiente manuscrito es presentar el caso de un paciente que presentó cáncer de pene con metástasis a pulmón.

## Caso clínico

Paciente de 85 años de edad que ingresó por cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en hematuria asociado a tos no productiva, lumbalgia, astenia y adinamia. Tenía antecedente de carcinoma escamoso de células grandes focalmente queratinizante, ulcerado de tipo usual moderadamente diferenciado, unifocal de glande con invasión a cuerpo esponjoso, albugínea, cavernas, uretra peneana e invasión vascular y perineural, diagnosticado dos años atrás, por lo que requirió penectomía parcial, fumador pesado hasta hace dos años, exposición crónica a humo de leña.

Al examen físico de ingreso los signos vitales eran: presión arterial de 130/75 mmHg, frecuencia cardíaca 93 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, temperatura 36. 5°, saturación de oxígeno 87 con fracción inspirada de oxígeno al 21%. Regular estado general, afebril, hidratado, alerta, sin signos de dificultad respiratoria, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, ruidos respiratorios sugestivos de hipoventilación izquierda, ausencia de pene por antecedentes y sonda vesical salida de orina hematúrica, ganglios en región inguinal, edema en miembros inferiores con formación de flictenas en cara dorsal de los pies. Los paraclínicos de ingreso con Proteína C reactiva levemente elevada, el resto de estudios dentro de parámetros normales (Tabla 1).

*«Al examen físico de ingreso los signos vitales eran:  
presión arterial de 130/75 mmHg, frecuencia cardíaca 93 lpm,  
frecuencia respiratoria 20 rpm, temperatura 36. 5°,  
saturación de oxígeno 87 con fracción inspirada de oxígeno al 21%.*



**Tabla 1. Paraclínicos**

Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Volumen líquido pleural	200 cc	5 a 15 ml
Color y aspecto	Amarillo turbio	
Leucocitos	862*mm <sup>3</sup>	
PMN	40%	Hasta 10%
MN	60%	Hasta 30%
Hematíes	127000*mm <sup>3</sup>	
pH	7	
Densidad	1005	
Glucosa	28.70 mg/dl	60% del plasma
Proteínas	3.69 g/dl	1 a 2 g/dl
Deshidrogenasa láctica	267 U/L	Hasta 250 U/L
Tiempo de protrombina	17.80 seg	10-14 seg
INR	1.33	
Hemograma: Leucocitos	9.479 uL	4-10 x 10 <sup>3</sup> /uL
Hemoglobina	13.3 g/dL	11 - 15 g/dL
Neutrófilos	76.5 % (7.240 u/L)	50 - 70%
Linfocitos	15.1 % (1.430 u/L)	20 - 40%
Plaquetas	243 x 10 <sup>3</sup> /uL	150 - 450 x 10 <sup>3</sup> /uL
BUN	12 mg/dL	5 - 23 mg/dL
Creatinina	0.56 mg/dL	0 - 1,17 mg/dL
Potasio	3.71 mEq/L	3.7- 5.5 mEq/L
Sodio	137.5 mEq/L	136 - 145 mEq/L
Proteína C Reactiva ultrasensible	8.36 mg/dL	0 - 0,5 mg/dL
Antígeno prostático específico	4.77 ng/mL	1,4 -4,4 ng/mL
PCR RT SARS CoV-2	Negativo.	

La radiografía de tórax mostraba transparencia con radio opacidad alveolar consolidada difusa en campo medio e inferior del hemitorax izquierdo e hilio basal derecho de aspecto inflamatorio junto con borramiento (derrame pleural) en ángulo costofrénico izquierdo; infiltrados intersticiales reticulares difusos de aspecto crónico, seno costofrénico derecho libre, el izquierdo se encontraba borrado. Cambios osteodegenerativos difusos (Figura 1).



▲ Figura 1. Radiografía de tórax PA.

Ante estos hallazgos se decidió descartar posible infección de SARS-CoV-2, se indicó manejo antibiótico dada primera sospecha de neumonía adquirida en la comunidad y se solicitó tomografía axial computarizada que reportó adenopatías mediastínicas, cervicales y axilares de aparente origen metastásico, nódulos pulmonares bilaterales de aspecto neoplásico, signos asociados a neumopatías intersticiales crónicas, voluminoso derrame pleural izquierdo, atelectasia pasiva en el lóbulo inferior izquierdo y fractura de aparente origen patológico del cuerpo vertebral de T5 (Figura 2).

*«La radiografía de tórax mostraba transparencia con radio opacidad alveolar consolidada difusa en campo medio e inferior del hemitorax izquierdo e hilio basal derecho de aspecto inflamatorio junto con borramiento (derrame pleural) ...*





▲ Figura 2. Tomografía axial computada de tórax.

Por reporte de TAC de tórax y antecedente, se decide suspender manejo antibiótico y solicitar drenaje y estudio de líquido pleural con evidencia de exudado mononuclear, cultivo de líquido negativo, por lo que se considera derrame pleural secundario a proceso metastásico. Se recibe reporte de PCR RT SARS CoV-2 Negativo del Instituto Nacional de Salud por lo que se decide dar egreso con manejo paliativo, dado el mal pronóstico a corto plazo y condición clínica.

### **Discusión**

En los países subdesarrollados de América del sur, el sudeste de Asia y de África la incidencia del cáncer de pene es mucho mayor en comparación con la incidencia en países desarrollados (con un máximo de 10-30% de las enfermedades malignas en los hombres) (5, 7, 9). En Europa y América del norte su incidencia es de aproximadamente 1,0 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. En países como Alemania se registró para el 2018 mortalidad de 195 casos con una edad media de 70 años (8). En cuanto a los factores de riesgo asociados a la presentación de esta patología se encuentran la fimosis y procesos irritativos crónicos en relación a una higiene inadecuada (9). Adicionalmente, es común en regiones con alta prevalencia

del virus del papiloma humano, lo que puede explicar o relacionarse con la variación en la incidencia (10), la cual también depende de la raza y la etnia.

La edad de aparición de esta patología se encuentra entre la sexta y séptima década de la vida (11), sin embargo, este caso se presentó a los 85 años de edad. Llama la atención el retraso del diagnóstico desde la aparición de la lesión y la primera consulta diagnóstica (9). Al revisar la historia clínica antigua del paciente en mención, aproximadamente 10 meses atrás inicio con prurito y posteriormente la presencia de lesión peneana. El motivo de consulta más frecuente es la lesión peneana (78%), la cual puede ser papilar y exofítica de crecimiento verrugoso o una lesión indolora, plana y ulcerada, con eritema, induración, sangrado e infección secundaria. El tumor puede observarse en el glande (48-52%), prepucio (21%), glande y prepucio (9%) o en surco balanoprepucial (6-26%) (12).

Su confirmación se realiza por biopsia, el diagnóstico histopatológico habitual es el carcinoma epidermoide en sus distintas formas, desde superficial, ulcerovegetante e infiltrante, constituyendo el 95% de los casos y el 5% restante corresponde al carcinoma papilar (13).

La vía de diseminación inicial se presenta a través de los vasos linfáticos del prepucio a los ganglios de la región inguinal inicialmente superficiales y posteriormente profundos, ya que el glande y la uretra drenan a los ganglios inguinales externos profundos. Las metástasis por la vía hematógena se presenta en menos del 10% de los pacientes y afecta principalmente a órganos como el hígado y los huesos (13 – 15); en menor medida órganos como la médula espinal, cerebro, retroperitoneo, piel y pulmón (16 – 22).

Por lo general, cuando la diseminación hematógena se da por vía venosa genera lesiones pulmonares periféricas y suelen ser asintomáticas, aunque los pacientes con lesiones en localización central parahiliar se deben a una diseminación hematógena a través de las arterias bronquiales (23). Es importante tener en cuenta que se requiere la exportación de 0,1% de células tumorales a la circulación periférica para generar metástasis (24).

El manejo inicial es la resección completa del tumor primario mediante penectomía en búsqueda de la extirpación total del tumor, verificando mediante microscopía los márgenes de resección negativos (13). Es rara la

*«Su confirmación se realiza por biopsia, el diagnóstico histopatológico habitual es el carcinoma epidermoide en sus distintas formas...»*



« *El cáncer de pene es una enfermedad de baja prevalencia a nivel mundial. Aproximadamente el 95% de estas patologías son carcinomas de células escamosas ...»*

recurrencia local (2-6%) pero puede presentarse ocasionalmente, llevando a la necesidad de una segunda intervención. El proceso metastásico se desarrolla inicialmente en los ganglios inguinales, luego las cadenas ilíacas y finalmente las metástasis a distancia, por dicha razón, al realizar el diagnóstico del cáncer y encontrar adenopatías inguinales palpables, es necesario un esquema antibiótico de amplio espectro durante seis semanas antes de indicar algún manejo o toma de biopsia en la región (25), sin embargo, otros estudios proponen la toma de biopsia percutánea de las adenopatías para confirmar la presencia de diseminación metastásica. En el caso de encontrar metástasis se procede a la realización de linfadenectomía inguinal bilateral (9), y posteriormente se realiza el seguimiento a los pacientes debido a que en 17% de los casos pueden presentarse micrometástasis que lleva finalmente a una evolución tórpida de la patología.

En la población de bajos recursos es complicado realizar un seguimiento completo, a término y adecuado después del manejo quirúrgico ya que se presenta alta tasa de abandono de la consulta, esto dificulta la valoración de la evolución y el establecimiento de una estadística sobre el índice de progresión, lo que ocurrió con el paciente del caso presentado.

### **Conclusiones**

El cáncer de pene es una enfermedad de baja prevalencia a nivel mundial. Aproximadamente el 95% de estas patologías son carcinomas de células escamosas que fácilmente pueden diseminarse localmente a través de canales linfáticos o vasculares, a pesar de ello, la probabilidad de enfermedad metastásica es rara y afecta principalmente a órganos como el hígado, los huesos y el cerebro, sin embargo, se han reportado pocos casos de metástasis a columna dorsal, corazón, retroperitoneo, tejido mamario masculino, pulmón y metástasis cutáneas.

Correspondencia electrónica: [\\_Soniareyesp9@gmail.com](mailto:Soniareyesp9@gmail.com)

Conflictos de interés: Ninguno

Financiación: Ninguno

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Colombia. Observatorio Nacional de Cáncer. 2018.
2. Moya M, Palacio L, González G, Henríquez G. Cáncer de pene: patología infrecuente en la consulta médica. Reporte de dos casos y revisión de literatura. *Rev. Med. Ris.* 2016; 22 (2): 109 – 112.
3. Yepez MC, Jurado DM, Bravo LM, Bravo LE. Tendencia de la incidencia y mortalidad por cáncer en Pasto, Colombia; 15 años de experiencia. *Colombia Médica.* 2018; 49 (1): 42 – 54.
4. Ochoa F, Montoya L. Mortalidad por Cáncer en Colombia 2001. *Revista CES medicina.* 2004; 18 (2):19-36.
5. Solsona E. Cáncer de pene. *Actas Urol Esp.* 2002; 26: 525 – 531.
6. Capua CD, Lujan S, Morales G, Budía A, Pontenes JD, Jiménez JF. *Actas Urol Esp.* 2009; 33 (2): 143-148.
7. Kushner JB, Janeiro MR, Velasco A, Estrada N. Carcinoma escamoso de pene: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *El colegio mexicano de urología,* 2007. XXII, (2), 83-90.
8. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann KP, Protzel C: The diagnosis and treatment of penile cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 646–52.
9. Soto M, Arredondo M, Pedrero G, Basquero B, Zurera A, Linares R. Cáncer de pene. Una revisión de 18 casos. *Actas Urol Esp.* 2003; 27 (10): 797-802.
10. Hakenberg, O.W., et al. EAU guidelines on penile cancer: 2017update. *Eur Urol,* 2015. 67: 142.
11. Cózar JM, Navarro J, De la Peña J et al.: Controversias sobre la linfadenectomía regional en el carcinoma de pene. *Arch Esp Urol.*1991; 44: 951- 955.
12. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, Tana S, Van Der Poel H, Watkin N, Horenblas S. Guía clínica sobre el cáncer de pene. *European Association of Urology* 2010.
13. Arroyo C, Hernández J, Soto E. Cáncer de pene, presentación de 10 casos. *Rev Mex Urol.* 2011; 71(1): 40-46.
14. Poetsch M, Schuart BJ, Schwesinger G, et al. Screening of microsatellite markers in penile cancer reveals differences between metastatic and nonmetastatic carcinomas. *Mod Pathol* 2007;20:1069-77.
15. Jimenez E, Arrieta OG, Herrera A, Chinchilla LA. Metástasis a pulmón: manejo individualizado. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016; 15(6): 250-357.
16. Nancy Reynoso Noverón 1, Anna Scavuzzo 2, Zael Santana Rios 2, Abelardo Meneses-García 1, Jaime Uscanga-Yépez 3, Ricardo E Domínguez Castillo, et al. Penile Cancer in Mexico: Twenty Years Experience at a Tertiary Academic Hospital. *Arch Esp Urol.* 2020 Jan;73(1):11-18
17. Lutterbach J, Pagenstecher A, Weyerbrock A, Schultze-Seemann W, Waller CF. Early-stage penile carcinoma metastasizing to brain: case report and literature review. *Urology.* 2005;66(2):432.
18. Moiyadi AV, Tongaonkar HB, Bakshi GK. Symptomatic intracranial metastasis in penile carcinoma. *Indian J Urol.* 2010;26(4):585–6
19. Lal P, Halder S, Datta NR. Carcinoma of the penis metastasizing to the dorsal spine. A case report. *Urol Int.* 1999;62:249–51
20. Swierz J, Poznański J, Stawarz B. Metastasis of penile cancer to the heart in a 20-year-old patient. *Wiad Lek.* 1992;45:314–6
21. Shaw BL, Menolasino III MJ. Metastatic penile squamous cell carcinoma to the retroperitoneum in a man with human papillomavirus type 45. *J Am Osteopath Assoc.* 2008;108(6):310–2

22. Khandpur S, Reddy BS, Kaur H. Multiple cutaneous metastases from carcinoma of the penis. *J Dermatol.* 2002;29:296-9.
23. Molnar TF, Gebitekin C, Turna A. What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy?. *IASLC. J Thorac Oncol.* 2010; 6(2): 120-144.
24. Alatraste V, Chávez NC, Lizardi J. Enfermedad metastásica pulmonar de origen primario desconocido. *Médica Sur Sociedad de Médicos.* 2003; 10(1): 32-34.
25. Virseda JA, Salinas A, Hernández I.: Carcinoma de pene. ¿Qué hacer con los ganglios linfáticos regionales?. *Arch Esp Urol.* 1994; 47: 349-362.



