

14(1)

Revista  
**Semilleros Med**

enero-diciembre 2020 • ISSN: 1909-9061



UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA



Editorial  
Neogranadina

| Volumen 14(1) | Enero-diciembre 2020 | ISSN: 1909-9061 |

14(1)

Revista  
Semilleros Med



Editorial  
Neogranadina



# Revista Semilleros Med

Volumen 14 (1) | octubre 2020

ISSN: 1909-9061

© Vicerrectoría de Investigaciones

© Editorial Neogranadina

---

## UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Rector

**BG (RA) Luis Fernando Puentes Torres**

Vicerrector General

**BG (RA) Alfonso Vaca Torres**

Vicerrectora Académica

**Martha Lucía Oviedo Franco**

Vicerrector Administrativo

**MG (RA) José Mauricio Mancera Castaño**

Vicerrectora de Investigaciones

**Clara Lucía Guzmán Aguilera**

Vicerrector Campus Nueva Granada

**CR (RA) Gustavo Enrique Becerra Pacheco**

Editor General - Editorial Neogranadina

**Carlos Arturo Arias Sanabria**

---

## Facultad de Medicina

Decana Facultad de Medicina

**Eliana Patricia Ramírez Cano, MD**

Vicedecano

**CR Erik Edgardo Muñoz Rodríguez, MD**

Directora Centro de Investigaciones

**Dra. Sandra Liliana Rodríguez Martín**

---

## COORDINADORA DE EDICIÓN

Beatriz Pescador Vargas, M Sc

Docente Ciencias Básicas Médicas

---

## EDITORA

Zaida Ximena Cristina Rojas Palomino

Estudiante Facultad de Medicina

---

## COEDITORES

María Camila Lancheros Garzón

Natalia Sánchez Santamaría

Estudiante Facultad de Medicina

---

## COMITÉ EDITORIAL

Wilson Bautista Molano MD, PhD

Jesús Alfredo Uribe Ardila, PhD

Beatriz Pescador Vargas MSc

Sandra Rodríguez Martín PhD

---

## GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN ESTUDIANTES

Miller Andrés Martínez Jiménez

Daniela Valentina Combariza

Paula Andrea Noguera Chaparro

Andrés Felipe David Ibarra

Helen Sofía Abril Gómez

Silvia Julieth Calderón Amaya

---

## COMITÉ CIENTÍFICO

**Iván A. Méndez Rodríguez, MSc**  
Docente Ciencias Básicas Médicas

**Jesús Alfredo Uribe Ardila, PhD**  
Docente Ciencias Básicas Médicas

**Diana P. Pachón Barinas, MSc**  
Docente Ciencias Básicas Médicas

**Laura Alejandra Roa Culma**  
Egresada Facultad de Medicina

**Paul Rainer Gis, MD**  
Egresado Facultad de Medicina

**Mayerli B. Rodríguez Martínez, MD**  
Egresada Facultad de Medicina

**Omar Javier Calixto, MD**  
Egresado Facultad de Medicina

**Hebert James Bernal Castro, MD**  
Egresado Facultad de Medicina

**Briyit Marcela García Rodríguez, MD**  
Egresada Facultad de Medicina

---

## CORRECCIÓN DE ESTILO

Julián Hernández

---

## DIAGRAMACIÓN

Henry Ramírez Fajardo

---

## IMPRESIÓN

DPG Editores SAS

Formato: 20,5 cm x 26,5 cm, papel libre de ácido

Tiraje: 80 ejemplares

Abril 2021

### Reconocimiento *ad honorem*

A los estudiantes de la Facultad de Medicina, que colaboraron en la edición de la revista *Semilleros Med*, y quienes con su esfuerzo, liderazgo y compromiso saben bien que “Solo se llega lejos, cuando se piensa en grande”.

Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.

Correspondencia: [beatriz.pescador@unimilitar.edu.co](mailto:beatriz.pescador@unimilitar.edu.co)  
Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada  
Transversal 3ª N° 49-00 Bogotá, D.C., Colombia–Teléfono: 640 9420 Ext.: 2046

En esta dirección electrónica encontrará todos los volúmenes de *Semilleros Med*:

<https://www.umng.edu.co/sedes/bogota/facultad-de-medicina-y-ciencias-de-la-salud/publicaciones>

---

## UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Editorial Neogranadina

Sede Campus, Edificio de Posgrados, primer piso

Kilometro 2, vía Cajicá-Zipacquirá, costado oriental

PBX: 650 00 00 ext. 3092

[www.umng.edu.co](http://www.umng.edu.co)

# Contenido

## 9-18 EDITORIAL

### **Pandemia a través de la historia**

Eugenia Corredor Sánchez ■ Ana Silvia Rodríguez Corredor ■ Anggie Tatiana Ariza Alvis ■ Juan Diego Rojas Palomino

## 19-24 Guía para los autores

### **ARTICULOS ORIGINALES**

## 25-34 **Determinación de la carga bacteriana de los buses de servicio público de Chía-Cundinamarca**

*Determining the bacteria load of Chia-Cundinamarca public service buses*

Dara K. Martínez Z ■ Helcib A. Saavedra C ■ Zahori V. Pereira M. ■ Cesar A. Triana M. ■ Danna S. Forero D. ■ Iván A. Méndez R.

## 35-53 **¿Cuáles son las opiniones y actitudes de los estudiantes de IX semestre de medicina frente a las causales y la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo?**

*What are the opinions and attitudes of ninth semester students towards the causes and decriminalization of voluntary termination of pregnancy?*

vanessa Alexandra Baena ■ Marco Alfredo Bacca ■ Carolayn Sthefania Huesa ■ Paula Andrea Martínez ■ Natalia Sánchez Santamaría ■ Juliana Tejada Pérez ■ Olga Paredes

## 55-61 **Incidencia y caracterización de la ictericia en neonatos $\geq$ 35 semanas en una unidad neonatal de cuarto nivel en bogotá, colombia durante los años 2018-2019**

*Incidence and characterization of jaundice in neonates  $\geq$  35 weeks in a fourth-tier neonatal unit in Bogota, Colombia from 2018 to 2019*

Claudia Alarcón A. ■ Karín Angel H. ■ Alejandra Blanco A. ■ Juan Parra C.

## 63-74 **Caracterización del estado nutricional, valoración de la actividad física y presencia de síntomas gastrointestinales de un grupo de niños institucionalizados en San Francisco, Cundinamarca, en el segundo semestre del 2019**

*Characterization of nutritional status, assessment of physical activity, and presence of gastrointestinal symptoms in a group of institutionalized children in San Francisco, Cundinamarca, in the second half of 2019*

Fabio Rosas ■ Natalia Romero ■ Ingrid Hurtado ■ Diana Romero ■ Clara Benavides

**75-90 Prevalencia de bacterias y hongos en superficies de vehículos de transporte público masivo de bogotá, D. C., Abril-junio del 2019**

*Prevalence of bacteria and fungi on surfaces of mass public transport vehicles in Bogota, april-june 2019*

Juan Pablo Pineda Sanabria ■ Andrea del Pilar Álvarez Sánchez ■ Yuri Valeria Alzate Cuevas ■ Juan José González González ■ Iván Alberto Méndez Rodríguez

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

**91-108 Eritrocitosis y su relación con el tabaquismo en el síndrome de Gaisböck**

*Erythrocytosis and its relation to smoking in Gaisböck's syndrome*

David S. Guarín ■ Zaira Laguna ■ Sandra L. Rodríguez

**109-116 Lactancia materna y el desarrollo del ciclo circadiano en el niño**

*Breastfeeding and circadian cycle development in children*

Laura Carolina Rodríguez M ■ María Victoria Rueda B ■ Jesús María Varela M

**117-131 Eficacia y seguridad del tofacitinib frente a otros medicamentos para el tratamiento de artritis reumatoide**

*Efficacy and safety of Tofacitinib versus other drugs to treat rheumatoid arthritis*

Liseth Natalia Amaya Rey ■ Karín Isabella Angel Hernández ■ Angélica María Campos Verbel ■ Julián Andrés Gaviria Pinzón ■ María Alejandra Nore Ramírez ■ Carlos Andrés Parra Pinilla ■ Ana María Poveda Sánchez ■ Catherine Galvis Acevedo

**133-151 Radiodermatitis: fisiopatología, factores de riesgo, prevención y tratamiento. Una revisión bibliográfica**

*Radiodermatitis: pathophysiology, risk factors, prevention and treatment. A literature review*

Ana Silvia Rodríguez Corredor ■ Julián Andrés Pedroza Vargas ■ Juan Diego Moreno Ochoa ■ Maira Alejandra Forero Rivera ■ Fabio Andrés Rosas Martínez ■ Laura Valentina Herrera Quiroz ■ Jenny Paola Estupiñán Salazar

**153-164 Métodos de cierre temporal de la pared abdominal: bolsa bogotá y sistema VAC**

*Methods of temporary abdominal wall closure: Bogota bag and vac system*

Camilo Canizales ■ Elkin Díaz ■ Carlos Figueroa ■ Viviana Ruiz ■ Manuel Velásquez ■ Rubén Caycedo

**165-175 Exceso de peso durante la gestación como determinante de salud materno-fetal**

*Excess weight during pregnancy as a determining factor in maternal-fetal health*

Sebastián Riaño Rodríguez ■ Eliana Andrea Hortua Gutierrez ■ Sandra Viviana Ruiz Rosero  
■ Vicente José Carmona Pertuz ■ Maritza Pérez Mayorga

**177-185 Deficiencia de vitamina D en profesionales de la salud**

*Vitamin D deficiency in health professionals*

Zulma A. Lozano ■ Leidy J. Sánchez ■ Ginna N. Suárez ■ Sandra Rodríguez

**ENTORNO**

**189-190 Paciente imaginario**

laura Alejandra Roa Culma

**191-197 Enfermedad lisosomal en Colombia: una breve relatoría**

Alfredo Uribe Ardila Ph.d

**199-202 Premio nobel**

**“La adaptación de la vida”**

Natalia Sánchez Santamaría

**203-205 Respuestas paciente imaginario**

**207-208 Formato de registro de artículos sometidos a publicación en Semilleros Med**



# Editorial

## Pandemia a través de la historia

Eugenia Corredor Sánchez<sup>a</sup>, Ana Silvia Rodríguez Corredor<sup>b</sup>, Anggie Tatiana Ariza Alvis<sup>b</sup> y Juan Diego Rojas Palomino<sup>c</sup>

La situación actual que vive la humanidad con el surgimiento del SARS-COV-2 se muestra para nuestra generación como una situación única, que ha determinado en los últimos meses un cambio drástico en nuestro estilo de vida, en la manera de relacionarnos, en nuestras políticas sociales, en la economía a nivel mundial, y ha generado una necesidad imperiosa de avance vertiginoso en medicina. Todo esto nos hace pensar en las situaciones similares que se han vivido a lo largo de la historia y que han tenido influencia, de una u otra forma, en la sociedad actual; enfermedades que paradójicamente, a pesar de causar un gran daño en su tiempo, han ayudado al entendimiento de las patologías infecciosas y han determinado los avances de la medicina que podemos ver y de los cuales nos beneficiamos diariamente.

La enfermedad hace parte de la historia natural de la humanidad, transforma y cambia el rumbo de sociedades enteras. Para entender su origen es necesario analizar el ámbito sociocultural de cada momento histórico, y su impacto se mide por determinantes tales como la aparición, el medio de propagación, la respuesta a manejos dados por los avances médicos de la época y principalmente la letalidad de la enfermedad. En este editorial se analizan algunos parámetros de las ocho pandemias reportadas históricamente

como las más mortales, las cuales tuvieron gran impacto en su momento y redujeron considerablemente la población mundial (2,32).

Una pandemia se define como una epidemia que se esparce de manera global, causando un gran número de muertes, afectación social y económica; es el resultado de la globalización y estilos de vida de las poblaciones, lo que hace que un microorganismo pueda aparecer, iniciar su contagio, circular fácilmente y acelerar su infección. El surgimiento de las enfermedades infecciosas se explica también debido a prácticas que desde la Antigüedad se volvieron comunes en las poblaciones: la agricultura, la cría de animales y el surgimiento de rutas comerciales y de guerra establecidas por las civilizaciones (1,2,32). A lo largo de la historia se han descrito muchas pandemias que han causado la muerte de millones de personas; como primeras referencias, se han encontrado escritos de los Imperios romano y bizantino, de dos médicos de la época, Galeno y Procopio, en los que, a pesar de exponer objetivamente a la enfermedad, manifiestan cómo el tabú religioso predomina en la población, asociando el surgimiento de las pestes a un fenómeno mágico, explicado a su vez por la ira de los dioses y que se ha de curar a través de ritos religiosos (2-4).

Posteriormente se encuentra la Edad Media, época del oscurantismo, en donde las malas

---

a Ginecóloga y obstetra, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

b Médico, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

c Estudiante de XII semestre de Medicina. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

condiciones sanitarias generaron la aparición de enfermedades con altas tasas de mortalidad, ya que, debido al completo desconocimiento de la etiología y la fisiopatología, así como el poco interés por la investigación científica y el avance de la medicina, se dieron en repetidas veces ataques por un mismo agente patógeno (*Yersinia pestis*). En una sociedad dirigida por la iglesia, en la que una explicación biológica de la enfermedad no tenía cabida, las marchas gestionadas por la religión para rezar por la salvación generaban mayores tasas de contagio por la gran aglomeración causada (4,9). Desde 1518, en el Nuevo Mundo se registra el brote de una epidemia en la población indígena, la cual se propagó desde el Caribe, se cree que inició en los puertos, hacia Centroamérica, llegando a Perú, siete años después. La llegada de este agente biológico, para el que no existía inmunidad en la población, determinó su alta mortalidad (41,42).

Luego, se pasa a las pandemias en la época contemporánea y, entre ellas, la más importante: el virus de la inmunodeficiencia humana y su manifestación clínica, conocida como sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Esta es una enfermedad para la que no existe aún una vacuna como método de prevención ni tampoco un tratamiento de tipo curativo, razón por la cual, y a pesar de los exitosos manejos médicos que han logrado un aumento significativo en la tasa de sobrevivencia, se siguen generando múltiples pérdidas humanas debido al alto número de infectados y a los niveles de pobreza que predominan, principalmente en los países del tercer mundo, lo que conlleva a un deficiente acceso a los servicios de salud (2,29).

## **Peste antonina (165-170 d. C.)**

También conocida como la peste de Galeno, inició en Roma, en la época del emperador Marco Aurelio, momento de máximo desarrollo urbano y rural. Se cree que la peste tuvo su origen en Etiopía, un dato poco fiable, ya que se tenía la referencia de que esta zona, por el calor y gran

cantidad de insectos, daba origen a todas las enfermedades de la época; desde allí se supone llegó a Egipto, Asia y Seleucia, que fue saqueada por los ejércitos romanos, que contrajeron la enfermedad y la extendieron en su paso por todo el imperio. Otra versión sitúa esta plaga en Armenia, cuando el ejército se dirige a recuperar a Mesopotamia; según lo escrito por el biógrafo del emperador, en la población circulaba esta versión del inicio de la plaga en el templo de Apolo, en Babilonia, después de que un soldado romano rompiera una arqueta de la que surgió el vaho de la peste, el cual invadió a todos los pueblos por medio de la corrupción del aire (3,4).

A finales del año 165 la peste se había difundido por todo el oriente romano y parte del occidente. Para el año 166 se extendió por las comunidades egipcias, las cuales al final de los cinco años de pandemia perdieron el 40% de su población. La mortalidad era elevada, la evacuación de cadáveres se realizaba de forma colectiva, se prohibió el entierro en las villas. En un esfuerzo por lograr la curación de la peste, se llevaban a cabo ceremonias en las que se vestía a las estatuas de algunos dioses y se les ofrecía banquetes (3-5). Galeno, médico romano de la época, habla en sus escritos de inflamación de los ojos, enrojecimiento del interior de la boca, incluyendo la lengua, gran sensación de sed y abrasamiento interior, enrojecimiento de la piel, tos violenta, erupciones y fístulas con posterior aparición de diarrea y agotamiento físico. Tucídides, en su descripción de la peste de Atenas, aporta otros datos sobre el cuadro clínico como ronquera, ataques de tos, dolor abdominal, ulceraciones cutáneas de gran dimensión que iniciaban en el tronco con posterior aparición en extremidades y genitales (3,4,6,7). Los escasos datos que se han obtenido apuntan a que la peste era una enfermedad nueva para las poblaciones mediterráneas ya que la mortalidad fue particularmente elevada, con el deceso de un tercio de la población o aproximadamente cinco millones de personas, por lo que se cree que la pandemia antonina fue causada por la llegada del sarampión y la viruela al mundo mediterráneo (3,4,8).

## Plaga de Justiniano (541-542 d. C.)

Se considera que esta pandemia se originó en Tanzania, de donde pasó a Egipto, Europa y Asia; la ciudad de Constantinopla, capital del Imperio bizantino, actual Estambul, liderada por el emperador Justiniano, sufrió esta peste. Se encontraban en un momento de gran apogeo, habían reconquistado las tierras de Italia y del norte de África, previamente pertenecientes al Imperio romano y contaban con una población de aproximadamente 800.000 personas. Cuando inicia la peste, el papa Gregorio Magno organiza una procesión de miles de personas para pedir ayuda a Dios, lo que se cree favoreció el contagio (9).

Procopio, médico de la época, hace una descripción de la enfermedad, evitando caracterizaciones religiosas, en la que cuenta sobre la presencia de bubones, los cuales crecían y maduraban; también expresa que los bubones que drenaban indicaban que la persona tenía mayores posibilidades de sobrevivir y un desenlace mortal para los de bubones intactos. Además, según sus escritos, morían entre 5000 y 10.000 personas al día. En contraste, otros adjudicaron la peste a un acto de venganza de Dios por los pecados cometidos, algunos recurrieron a la interpretación de sueños y preparación de ungüentos por parte de magos (10,11).

Harbeck y colaboradores realizan el análisis y la genotipificación de material de víctimas de la peste de Justiniano proveniente de un cementerio medieval temprano de Baviera (Alemania), en donde se encuentran 483 cuerpos en entierros múltiples e informan del aislamiento de *Yersinia pestis* en estos, la causa más aceptada de la pandemia (39). La bacteria era transmitida por la pulga de la rata negra, la cual era abundante en ciudades de la época; se han encontrado registros que muestran las medidas sanitarias tomadas por el emperador: inicialmente los cuerpos se enviaban en barcos a la deriva en el mar, pero posteriormente se realizaba un entierro en grandes fosas comunes. Se calcula que ocurrieron entre treinta y cincuenta millones de muertes, y que ayudó a

marcar el cambio entre la Antigüedad y la Edad Media (9,10).

## Peste Negra: (1347-1400)

La Peste Negra es una de las enfermedades más antiguas identificadas por el hombre, se presentó en Europa entre 1347 y 1400 y fue la más mortífera de todas. Consistió en una zoonosis cuyo agente etiológico originalmente fue denominado *Pasteurella pestis*, pero en el año 1967 fue renombrado como *Yersinia pestis*, en honor a su descubridor. Hace parte de la familia *Enterobacteriaceae* y morfológicamente se caracteriza por ser un bacilo gramnegativo, de coloración bipolar, muy pequeño, cocobacilar y pleomórfico, siendo transmitido por las pulgas y otros parásitos de las ratas y otros roedores salvajes como marmotas y ardillas; el humano contrae la infección de manera natural como consecuencia de la aparición de la persona en el ciclo zoonótico selvático o rural, durante una epizootia o después de ella y por la introducción de roedores silvestres o sus pulgas infectadas en el hábitat de los seres humanos, favoreciendo así la subsecuente propagación (12). Se ha considerado con el término “peste negra” por sus manifestaciones características, siendo frecuente la evidencia de hemorragias cutáneas o bubas de color negro azulado, donde se acuña la variante bubónica; otras variantes de la peste son la pulmonar y la septicémica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tres tipos de peste, la neumónica es la más letal y puede matar en 24 horas (13,14).

Posteriormente, el origen de lo que sería la mayor epidemia del siglo XIV se consideró en el norte de la India, en las estepas de Asia central, desde donde fue llevada al Oriente por los ejércitos mongoles, llegando a Europa por la ruta de Crimea, donde la actual Teodosia fue asediada por los mongoles; luego se expandió hacia Francia, España, Inglaterra, Bretaña, Alemania, Escandinavia y finalmente el noroeste de Rusia alrededor de 1351 (12,14). La peste permaneció endémica durante los siguientes tres siglos y fue desapareciendo de forma gradual tras 1670, fecha

del último brote en Inglaterra. Luego, en la mayoría de las naciones occidentales se evidenció reducción de los brotes presentados de epidemias, ya que, si bien había control de los brotes, se seguían presentando de forma intermitente por periodos de tiempo, con una evidente reducción en la incidencia de la patología y su letalidad, lo cual se ha atribuido a múltiples causas como medidas eficientes de higiene, aumento en la calidad de vida e incremento de la inmunidad de las ratas y de los seres humanos (12).

## Viruela (1157 a. C.-1980 d. C.)

La viruela fue la más clásica y devastadora enfermedad eruptiva, siendo considerada uno de los flagelos más letales y más temidos; se ha considerado su origen en tiempos antiguos en las momias provenientes de la dinastía egipcia número dieciocho, más claramente, la época de Ramsés v (1157 a. C.). Es muy probable que posteriormente haya sido llevada por comerciantes egipcios a la India durante el primer milenio a. C., donde se estableció en forma endémica. En el año 910 fue descrita una forma de viruela benigna, aunque se consideraba que la enfermedad formaba parte natural del engrosamiento de la sangre de los niños. Se estima que en el siglo xv, solamente en Europa, murieron sesenta millones de personas. En el hemisferio occidental fue introducida por los españoles, ya que en la conquista se introdujo junto con la gripe porcina, el tifus y el sarampión. La viruela afectó a los Taínos, a los Mayas y Aztecas, siguiendo la ruta de la conquista por el Río de la Plata, y se introdujo en las altas planicies de los Andes en el territorio de los Incas hacia 1524-1525, generando el fallecimiento de miles de guerreros, plebeyos, mujeres y niños, desastre que facilitó el éxito de la conquista de Perú (15,16).

En Colombia la epidemia llegó en 1518, eliminando aproximadamente el 90% de los habitantes alrededor de Bogotá y ocasionando 40.000 muertes en la Nueva Granada. Los intentos por una curación se basaron en la adoración a la virgen

María y el control de la entrada de mercancías a las ciudades, exponiéndolas al efecto curativo y purificador del aire. Gracias al padre Velásquez, párroco de Sopó, se inicia la inoculación de la viruela, con las secreciones de un contagiado, para aproximadamente cuatrocientas personas del pueblo, logrando un gran éxito con la muerte solo de un inoculado (40-42).

Mientras en el Nuevo continente el virus se consideraba letal, en el Viejo mundo la viruela ya era endémica y permitía la sobrevivencia de aproximadamente del 90 al 95% de los infectados; principalmente se presentaba en niños, sin embargo, hacia el año 1544 la situación varió abruptamente con la aparición en Nápoles de una viruela más letal. llamada también viruela negra. con un 30 a 50% de mortalidad (17).

Con el estudio etiológico de la patología se encontró que el virus de la viruela es una especie del género *Orthopoxvirus*, caracterizado por ser una enfermedad febril eruptiva, grave y extremadamente contagiosa, cuya erupción se presentaba en forma vesicular y pustular, no existiendo tratamiento específico; se identificó que para su transmisión se requería un contacto íntimo de persona a persona con un infectado, diseminándose a través de las vías respiratorias por aerosoles o inoculación dérmica; también este era posible a través del contacto con fómites contaminados (15). Se consideró al humano como único reservorio conocido del virus, lo cual facilitó una campaña mundial contra este último. La oms comenzó el programa intensivo de vacunación en 1967, por lo que, para el 8 de mayo de 1980, la organización anuncia que la viruela ha sido erradicada del planeta. El último caso de infección natural fue reportado en Somalia, en 1977, vinculado a un laboratorio de la Escuela de Medicina de la Universidad de Birmingham; por su parte, el último caso de viruela en Colombia se reportó en 1962 y en los años transcurridos posteriormente no se denunció ningún caso nuevo. En la actualidad, surgen dudas sobre la posibilidad de que se pueda haber extraído material viral de los laboratorios autorizados para uso como arma biológica (18).

## Cólera (1817-actualidad)

El cólera es una infección intestinal aguda causada por el microorganismo *Vibrio cholerae*, suele transmitirse a través de agua, alimentos contaminados y por medio del contacto con un infectado. En principio se conoció como *Cholera morbus*; respecto a la etimología, su nombre derivaba de dos vocablos: *morbus*, del latín enfermedad y *chole*, del griego referente a la bilis, ya que inicialmente se consideró una enfermedad derivada de esta última.

En 1817 se presentó la primera pandemia documentada en Asia, la cual se extendió a Turquía y los países árabes, persistió durante seis años y causó gran mortalidad, mayormente en la India. La segunda pandemia se presentó entre 1826 y 1851, comenzó en India y afectó Asia, Europa, África y, en 1832, América del Norte, América central y América del Sur. La tercera pandemia, de 1852 a 1859, afectó Asia, África, Europa y América. En el año 1854, Filippo Pacini descubrió bacterias, a las que llamó *Vibrio cholerae*, en el contenido intestinal de víctimas del cólera en Italia. La cuarta pandemia, entre 1863 y 1879, afectó Asia, Europa y América (19,20). La quinta pandemia, entre 1881 y 1896, se extendió por Europa, Asia, África, y América; Robert Koch identificó en 1883 la bacteria responsable, a la que denominó *Kommabazillen*, pandemia que causó menos estragos que las anteriores y cuyo inicio se dio en la India, diseminándose hacia La Meca hasta llegar a Arabia entre 1881 y 1882 y después se instaló en Egipto. Desde 1899 a 1923 se presentó una sexta pandemia, que comenzó en el subcontinente indio y se extendió por África, Asia menor y Europa. En 1961 se presenta la séptima pandemia, de comienzo en las Islas Célebes de Indonesia, con una progresión lenta inicialmente entre 1961 y 1966 y, posteriormente, a partir de los años setenta, una rápida progresión. La octava pandemia, producida por el *V. cholerae* se inició en 1992, en Madrás y Bangladesh, la cual se extendió por el subcontinente indio y en China, Tailandia y Malasia (20,21).

En Colombia la propagación comenzó en marzo de 1991, posteriormente se extendió de Sur a Norte por la costa Pacífica y los ríos Cauca y Magdalena, siguiendo los patrones de movilización comercial y laboral de la población y, en algunos casos, por medio de transporte pasivo de la bacteria. Entre 1991 y 1993 se presentaron 30.492 casos y 464 defunciones, posteriormente se presentó un descenso global de la epidemia, con posteriores brotes epidémicos de carácter local. El comportamiento general en el país incluyó una propagación lenta, pues tomó cerca de un año pasar de la frontera Sur a la costa Atlántica; esto se atribuye al programa de control comunitario e institucional, la financiación y el sistema de apoyo recibido. Es de gran importancia tener presente que Colombia, como otros países de América Latina, cuenta con condiciones favorables para que el cólera presente otra onda epidémica o tienda a una situación de endemia, por lo cual es importante fortalecer las medidas preventivas (22,43).

## La tercera peste (1855)

La tercera peste del siglo XIX se propagó gracias al papel importante de la comercialización en expansión de dicha época, extendiéndose a lo largo de toda la nación China, e incluso cobrando la vida de aproximadamente un millón de personas por año en la India. Requirió aproximadamente cuarenta años para colonizar la totalidad de los continentes en el planeta y el mismo tiempo para causar millones de muertes en el mundo, logrando ser controlada en 1959. Durante este periodo de tiempo se logró dilucidar importantes conceptos sobre la peste; entre ellos, vale la pena resaltar los aportes realizados por Alexander Yersin, identificando la bacteria *Yersinia pestis* como causa de la peste, y el concepto de Pau Simón, que descubrió su huésped primario y el vínculo de transmisión (19,20).

Durante la epidemia de peste ocurrida en el continente asiático, se toman muestras de pus a los enfermos y se logra identificar al bacilo que resulta ser el agente responsable de esta

enfermedad. La observación permitió documentar que las ratas mostraban sintomatología concordante con la de los humanos, sumado a las picaduras de pulgas en los pacientes que padecían la peste, lo que llevó a la conclusión de que aquella devastadora enfermedad era transmitida por la pulga *Xenopsylla cheopis* de las ratas (20,21).

Actualmente se ha notificado la presencia de peste en roedores silvestres en países como Bolivia, Brasil, Ecuador, Perú y Estados Unidos, los cuales reportan casos humanos esporádicos, sirviendo estos como focos de brotes recurrentes. Se ha observado que el desarrollo del comercio, el deterioro en las medidas sanitarias y el desplazamiento de poblaciones son los pilares fundamentales para el surgimiento de este tipo de infecciones (22). Hoy en día se identifica la evolución de este bacilo a partir de una bacteria causante de molestias intestinales que debe su composición a genes de virus y otras bacterias, provocando así los tres tipos de presentaciones clínicas de la peste (bubónica, neumónica y septicémica). Los signos y síntomas son inespecíficos cursando principalmente como un simple resfriado; su periodo de incubación suele cobijar de dos a cinco días, el aumento de la temperatura es considerable, alcanzando en algunas mediciones los 41 grados centígrados, asociado a linfadenopatías de predominio inguinales que son extremadamente dolorosas (23).

La peste pulmonar tiene un papel prioritario en esta transmisión puesto que tiene la posibilidad de propagarse de una persona a otra a través de las microgotas. Hoy en día la aparición de casos es escasa. Un importante factor de riesgo es el contacto estrecho con animales tipo reservorio, sin embargo, no podemos olvidar su rápida extensión y curso clínico con una mortalidad importante (23).

## Gripe española (1918-1920)

Sin lugar a dudas encontramos una de las pandemias con mayor número de muertes registradas, alrededor de cuarenta millones a nivel global, con cifras de contagio que rondaban un tercio de la población mundial (el 2,5% de los enfermos

murieron), siendo fortalecida esta pandemia y propagada por los continuos desplazamientos masivos de los ejércitos involucrados en el conflicto de la época. A lo largo del tiempo dichas cifras provocaron efectos drásticos en la salud pública, tal fue su repercusión que incluso modificó la expectativa de vida en algunos países. Sus orígenes son inciertos, sin embargo Hipócrates describió los síntomas de la influenza hace alrededor de 2400 años; los países que sufrían numerosas muertes por este virus trataban de ocultar la realidad que azotaba a su población, esto con el fin de no revelar posibles puntos débiles en sus naciones o afectar el estado anímico de sus tropas. Se registraban contagios simultáneos tanto en América, África y Asia, con interrogantes importantes sobre cómo su letalidad aumentó de forma repentina sin relacionarse con la localización geográfica, con un patrón característico de oleadas que traían consigo mortalidad (24,25).

Su nombre se atribuye al país que tomó un papel neutral en el conflicto geopolítico y se centró en reportar la grave situación en su sistema de salud. Sin embargo, su panorama tampoco era el más alentador puesto que no había pruebas de laboratorio para diagnosticar a los infectados y aislarlos oportunamente; las esperanzas de una vacuna se consideraban remotas y, en épocas de guerra, los antibióticos y antivirales escaseaban debido a su alta demanda (24,26).

En Colombia se ha considerado como lugar en el que inició la pandemia a Bogotá, ya que reportó las primeras muertes a comienzos de octubre de 1918; sin embargo, para septiembre se reportó también en la *Gaceta Médica* de Cartagena un fallecimiento. Se evidenció compromiso en mayor proporción y con mayor intensidad en la población de las zonas andinas ubicadas a mayor altura sobre el nivel del mar, aproximadamente el 80% de la población en la capital contrajo la enfermedad, lo que según proyecciones de población, representó cien mil habitantes. Posteriormente se extendió hacia Boyacá por la carretera central del norte, siendo uno de los departamentos más afectados con 106.484 registros de defunción consignados entre 1912 y 1927 (44).

Las últimas investigaciones exponen como principal autor al brote de influenza por el virus A, subtipo del H1N1. Los síntomas consisten en fiebre, astenia, adinamia, cuadros diarreicos y vómitos; gran número de cuadros clínicos se acompañaban de neumonías bacterianas, las cuales empeoraban drásticamente el pronóstico del paciente. Cabe resaltar el papel importante del sistema inmune, puesto que se registró una menor mortalidad en la tercera oleada de contagios, llevando a concluir una posible inmunidad adquirida (27).

El higienismo dibujó el camino apropiado para disminuir la tasa de transmisión, esto sumado con los avances obtenidos en el estudio e investigación sobre el tratamiento para influenza que propiciaron medidas para afrontar de mejor manera próximas pandemias. Hoy en día no podríamos estar más equivocados al creer que la gripe está cerca a su erradicación, las variantes de las proteínas H y N (antígenos) que sucesivamente mutan, además de las etapas zoonóticas, promueven la perpetuación de la enfermedad a pesar de los esfuerzos por contrarrestar las probabilidades de una nueva pandemia con métodos como la vacunación contra la gripe estacional (25).

## VIIH (1981-actualidad)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida fue identificado por primera vez en Estados Unidos en los años ochenta del siglo pasado, casualmente en los últimos años de la Guerra Fría, conflicto librado por la Unión Soviética y los norteamericanos, y que causó un sin fin de acusaciones entre las potencias provocando un furor promocional sin precedentes. Sus orígenes datan de los simios del género *Pan troglodytes troglodytes*: en 1983 se observó la muerte de varios macacos procedentes del Medio Oriente; al tomar exámenes de laboratorio impresionaba la presencia de una profunda inmunosupresión asociada a enfermedades oportunistas (28,29).

Los primeros casos se evidenciaron en hombres jóvenes sin antecedentes patológicos,

homosexuales y, en su mayoría, reportaban el uso de drogas endovenosas. Los cuadros clínicos consistían en neumonías, candidiasis orofaríngea y sarcoma de Kaposi. Los exámenes de laboratorio confirmaron la inmunodeficiencia celular, que incluye la linfopenia y ausencia de respuesta proliferativa (29,30). Debido al conocimiento de los mecanismos moleculares se ha logrado generar tratamientos farmacológicos. Con certeza se trata del virus mejor conocido por la humanidad, no obstante, vale la pena aclarar sus focos de contagio, los cuales en un comienzo se situaron en países del primer mundo, propiciando inversiones considerables con el fin de investigar dicha enfermedad. En 1982 definen que el contagio se presenta por vía sexual, sanguínea y materno fetal, dos años después ya era posible encontrar el test diagnóstico para la infección por el VIH de manera comercial. Se concluye que el linfocito T CD4 juega un papel preponderante, siendo su diana principal; con el pasar del tiempo se obtuvo la cuantificación directa del VIH a nivel sanguíneo, designado como la carga viral, que otorgó un pronóstico y una evaluación sobre la eficacia de los medicamentos antirretrovirales (28).

El VIH llegó a Colombia a principios de los años ochenta, el primer caso se documentó en 1983 en una trabajadora sexual de Cartagena de indias, quien falleció por la enfermedad en el hospital universitario. Desde entonces se ha identificado población con mayor vulnerabilidad como usuarios de drogas intravenosas, trabajadoras sexuales, mujeres transgénero, entre otros. A los dos años del primer caso en el país se implementó un programa de vigilancia epidemiológica; en 1988 se realizó el primer estudio de seroprevalencia con el propósito de intentar conocer la magnitud de la epidemia y responder a ella, además se implementó el acceso a exámenes diagnósticos y tratamientos disponibles en el mercado en 1993. Respecto al comportamiento se ha evidenciado predilección por ciudades grandes como lo son Bogotá y Medellín, así mismo, mayor compromiso del sexo masculino, en edades tempranas y el mecanismo de transmisión sexual es el que

aporta el mayor número de casos. Para el 2019 se reportaron 200.000 casos de personas con la enfermedad, con 12.000 casos nuevos, así mismo 4100 nuevas muertes (45).

Hoy se conoce, respecto al estudio del VIH, cómo se transmite y sin embargo las tasas de contagio se mantienen; no podemos dejar a un lado los problemas económicos de varios países, acarreando un deficiente acceso al tratamiento antirretroviral en un número importante de pacientes. Cabe resaltar que la actual terapia no elimina el virus, siendo necesario su empleo durante el resto de la vida, por lo que se establece como una enfermedad de curso crónico y no se considera sinónimo de muerte en la actualidad. Gracias a los avances científicos se logra controlar la replicación viral y, aunque aún no hay una vacuna, se considera que la meta de eliminar por completo el virus de nuestro organismo es cuestión de tiempo (31).

## Síndrome respiratorio agudo severo (2013-2020)

Es una enfermedad infecciosa febril que provoca una neumonía grave, se conoce como una zoonosis causada por el agente SARS-COV, perteneciente a los coronavirus, el cual se evidenció por primera vez en la ciudad de Foshán, región de Yunnan (China), y generó un brote epidémico en Guandong, para noviembre del 2002, que posteriormente se extendió a 29 países. La OMS decretó una alerta a nivel mundial por la aparición de brotes en varios continentes, con afectación de 8098 casos, de los que 774 fallecieron, con una tasa de letalidad de 9,6%, evidenciando importantes variaciones en relación con la edad, ya que en pacientes mayores de 65 años superó el 50%, afectando con mayor frecuencia al sexo masculino, población con comorbilidades, tabaquismo y coinfección con otros patógenos (36).

En diciembre del año 2019 surgió el inicio de lo que sería una emergencia de salud pública a nivel mundial, causada por un tipo de coronavirus, agente que comparte el 79% de información con

SARS-COV, nombrado por el Comité Internacional de taxonomía de Virus como SARS-COV-2 y la enfermedad como COVID-19, la cual se identificó en un mercado de alimentos marinos de Wuhan, China, con un patrón de brote mixto, propagación inicial zoonótica y posterior transmisión de persona a persona. Este agente, a diferencia del anterior, posee una poderosa patogenicidad y transmisibilidad con un número reproductivo de 1 por 2,8 personas y un tiempo de duplicación de 6,4 días, por lo que el 20 de enero de 2020, la OMS lo declaró una emergencia de salud pública.

Se extendió a los países del sudeste asiático, Tailandia es el primer país después de China en registrar un caso positivo por coronavirus; una semana más tarde se empiezan a registrar casos en EE. UU., Europa y Oriente Medio. Se ha evidenciado que la enfermedad se propaga muy rápidamente, comparada con otras pandemias recientes (36,37). Se ha realizado el manejo como en brotes previos por medio de distanciamiento y medidas de autoprotección, sin embargo se ha evidenciado mayor tasa de infección y mayor mortalidad que en brotes previos (38).

## Referencias

1. Grennan D. What Is a Pandemic? *Jama*. 2019;321(9):910-910.
2. Akin L, Gökhan M. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci*. 2020;50:515-519.
3. Gozalbes E, García I. La primera peste de los Antoninos. Una epidemia en la Roma imperial. *Asclepio rev Hist Med. Ene.-jun*. 2007;59(1):7-22
4. Eutropio. *Brev.Urb.Cond.* VIII,6.
5. Galeno. *Met. Med.* XII.
6. Tucídides; 1962. Lib. II, cap. 59, p. 2-8.
7. McNeill WH. *Plagas y pueblos*. Madrid: Siglo XXI; 1984; p. 116-117
8. Prieto, RG. About pandemics, literature and academy. *Rev Col Gastroen*. 2020;35:2-4
9. Pirazzini G. La peste que asoló el imperio de Justiniano. *National Geographic [Internet]*. 2020 mar. 25 [consultado 2020 jul. 14]. Disponible en: [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/peste-que-asolo-imperio-justiniano\\_13631/1](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/peste-que-asolo-imperio-justiniano_13631/1)

10. Little LK, editor. *Plague and the end of antiquity: the pandemic of 541-750*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
11. Galimand M, Guiyoule AN, Gerbaud G, Rasoamannana B, Chanteau S, Carniel E, *et al*. Resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *New England J Med*. 1997;337(10):677-80.
12. Moga Romero V. El Peñón de Vélez de la Gome-  
ra en 1743: la ciudadela y la peste negra. *Aldaba*. 1991;(17):9.
13. Pla Alberola P. Hambre, peste y guerra: los embates de la muerte en el condado de Cocentaina (1609-1709). *Rev Hist Moderna Anales de la Universidad de Alicante*. 1986;(5):67-126.
14. Carrada Bravo T. La viruela: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Piel*. 2003;18(5):240-251.
15. Velázquez L. Reflexiones bioéticas en torno a la historia de las epidemias de viruela. *Bioethics Update*. 2018;4(1):67-79.
16. Molina del Villar A. La viruela en México: historia de continuidades y rupturas en su control, prevención y erradicación, 1870-1950. *Hist Ciê Saúde-Manguinhos*. 2017;24(2):535-538.
17. Medina Bustos J, Félix Rosas H. Una epidemia invisible: la viruela de 1869-1871 en Sonora. *Relaciones Estu Hist y Soc*. 2017;38(152):67.
18. Rodríguez M. Enfermedades Emergentes y Reemergentes: Una amenaza permanente. 2001;14(2):37-40.
19. David D, Kenneth L, Norman G, Jack P, Evgueni T. *Plague Manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control*. Geneva: WHO; 1999.
20. OPS. Peste. En: Heymann DL, editor. *El control de las enfermedades transmisibles*. 18. ed. Washington, D. C.: OPS; 2005. p. 522-8.
21. Valdés L, Carbonell I, Delgado J, Santín M. *Enfermedades Emergentes y Reemergentes*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
22. Roca R. *Temas de Medicina Interna*. T 3. 3 ed. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1985.
23. Luthy IA, Ritacco GV, Kantor IK. A cien años de la gripe “española”. *Med (Buenos Aires)*. 2018 mar.; 78(2):113-118
24. Duro Torrijos J, Tuells J. La «gripe española» según el diario *España Médica* (1918-1919). *Vacunas*. 2015;16(2):81-86.
25. Jiménez-Clavero M. Influenza, gripe, «gripe española», «gripe porcina» y otras controversias en la denominación de los virus: El lado «políticamente incorrecto» de la virología. *Influenza, flu, “Spanish flu”, “swine flu” and other controversies in the naming of viruses: The “politically incorrect” side of virology*. *Enferm Infec Microbiol Clín*. 2010;28(9):662-663.
26. Carbonetti A, Riviero M. La enfermedad en imágenes: representaciones de la gripe española en la prensa argentina (1918). *Art Cient. ene.-jun 2020.*;17(2):1-25.
27. Kazanjian P. The AIDS Pandemic in Historic Perspective. *J Hist Med Allied Sci*. 2012;69(3):351-382.
28. Fauci A, Marston H. Ending the HIV —AIDS Pandemic— Follow the Science. *New Engl J Med*. 2015;373(23):2197-2199.
29. Merson M. The HIV–AIDS Pandemic at 25–The Global Response. *New Eng J Med*. 2006;354(23):2414-2417.
30. Greene W. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European Journal of Immunology*. 2007;37(S1):S94-S102.
31. López M, Cardona A. Rastros visibles del enemigo invisible: las epidemias en la historia. *Academia M*. 129. 2020;42(2):152-167.
32. Fauci A, Marston H. Ending the HIV–AIDS Pandemic-Follow the Science. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2197-2199.
33. Merson M. The HIV–AIDS Pandemic at 25–The Global Response. *New England J Med*. 2006;354(23):2414-2417.
34. Greene W. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European J Immu*. 2007;37(S1):S94-S102.
35. SRAS. Síndrome respiratorio agudo severo | CDC [Internet]. *Cdc.gov*. 2020 [Consultado 2020 ago. 3]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html>
36. OMS. Síndrome respiratorio agudo severo [Internet]. *Who.int*. 2020 [cited 3 August 2020]. Available from: <https://www.who.int/topics/sars/es/>
37. NEJM. Coronavirus (COVID-19). *New Eng J Med* [Internet]. 2020 [consultado 2020 ago. 3]. Disponible en: <https://www.nejm.org/coronavirus>
38. Harbeck, M. Seifert, L. Wagner, D. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6(th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog*. 2013;9(5). doi:10.1371/journal.ppat.1003349.
39. Silva R. Las epidemias de viruela de 1782 y 1802 en el Virreinato de Nueva Granada: contribución a un análisis histórico de los procesos de apropiación de modelos culturales. *Medellín: La Carreta Editores*; 2007.
40. Sotomayor T. *Historia y geografía de algunas enfermedades de Colombia*. Bogotá: Universi-

- dad Militar Nueva Granada; 2019. <https://doi.org/10.18359/9789588795898>.
41. Villamil L, Sotomayor H, Esparza J. Viruela en Colombia: De la Real Expedición Filantrópica al Parque de Vacunación. Bogotá: Universidad de la Salle; 2020.
  42. Agudelo C. Cólera en Colombia. Repositorio Colciencias [Internet]. 2020 [consultado 2020 ago. 10]. Disponible en: <http://repositorio.colciencias.gov.co/bitstream/handle/11146/1974/1994-V12-N4-Articulos-Art%204.2.pdf>
  43. Manrique F, Martínez A, Meléndez B, Ospina J. La pandemia de gripe de 1918–1919 en Bogotá y Boyacá, 91 años después. *Infectio*. 2009;13(3):182-191.
  44. ONU-Sida. Colombia [Internet]. 2020 [consultado 2020 ago. 11]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia>.
  45. Panorama del VIH/Sida en Colombia [Internet]. Colombia.unfpa.org. 2020 [consultado 2020 ago. 11]. Disponible en : <https://colombia.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Panorama-VIH-SIDA-Colombia-1983-2010.pdf>.

## Guía para los autores

Los autores interesados en que sus artículos se publiquen en la revista *Semilleros Med* deben seguir estrictamente las recomendaciones descritas aquí. Se recomienda, asimismo, que los autores se guíen por la estructura de este volumen de la revista.

Con el objeto de proporcionar una ayuda estructurada para la elaboración de un artículo, el editor, la coordinadora de edición y el grupo colaborador de la revista *Semilleros Med* han elaborado las directrices relacionadas con el formato que deben contemplar los manuscritos enviados a la revista, las cuales han sido aprobadas por el Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG).

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

### Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación, cumpliendo los siguientes requisitos: escrito a espacio sencillo, fuente Arial 10, a columna sencilla y en medio magnético, junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo.

Junto con el artículo es necesario adjuntar los siguientes documentos, completamente diligenciados: el “Formato de registro para el ingreso de trabajos a publicación – Revista *Semilleros Med*” y una carta dirigida a la coordinadora de edición donde se presenta el artículo y exprese el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores y entregarse en un sobre marcado.

El “Formato de registro para el ingreso de trabajos a publicación – Revista *Semilleros Med*” es un requisito indispensable en el cual el autor principal y todos los coautores expresan claramente que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*. Los autores son responsables de los artículos aquí publicados y se autoriza su divulgación en la revista, incluyendo su versión electrónica. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y manifestar que no hay plagio en el manuscrito. Los datos personales de los autores deben incluir: nombre completo, documento de identidad, código institucional y correo electrónico. También debe indicarse quién es el autor de correspondencia.

**Autoría:** para conceder a alguien el crédito de autor, es necesario basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a (1) la concepción y el diseño del estudio, la recolección, análisis e interpretación de los datos; (2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido, y (3) la aprobación final de la revisión a publicar. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta tomen los autores de cada artículo.

No debe infringirse el derecho a la intimidad de los pacientes. Por ello, es necesario contar con su consentimiento informado. No se publicará información de carácter identificativo en textos, fotografías e historiales clínicos, a menos que tal información sea esencial desde el punto de vista científico o el paciente (familiares o tutor) haya dado su autorización por escrito para la publicación, el cual debe tener acceso directo al documento original que pretende publicarse. No podrán alterarse o falsear datos del paciente para lograr el anonimato.

## 1. Tipos de artículos

Se recibirán artículos acordes con la tipología propuesta por Colciencias, que se transcribe a continuación, resaltando la importancia de una bibliografía actualizada y, cuando el tema lo amerite, además de las internacionales, deben incluirse las nacionales, para contextualizar al lector.

### 1.1 Artículo de investigación científica y tecnológica

Documento que, de manera detallada, presenta los resultados originales de proyectos de investigación experimental, clínica, epidemiológica o sociohumana. La estructura utilizada, generalmente, contiene cuatro partes importantes: introducción, metodología, resultados y discusión, incluyendo las conclusiones en estas últimas.

### 1.2 Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación o temas de interés en medicina, donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de búsquedas actualizadas, publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar

cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. El documento final debe tener como mínimo 50 referencias actualizadas.

### 1.3 Reporte de caso

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

### 1.4 Artículo de reflexión

Documento que presenta resultados desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico y de actualidad.

### 1.5 Cartas al editor

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

### 1.6 Galería de imágenes

Se recibirán fotografías de casos clínicos de gran impacto o que, por su poca frecuencia, ameriten ser reconocidos y divulgados.

## 2. Requisitos para el envío de manuscritos

Debe revisarse la estructura del documento de acuerdo con las instrucciones de la guía internacional: título en español, que incluya autores y resumen con palabras claves en español; título en inglés con su respectivo *abstract* y *keywords*; en pie de página, debe colocarse la información de los autores (semestre y/o profesión, facultad, universidad) y el correo electrónico institucional del autor de correspondencia, para la comunicación permanente; texto (introducción, desarrollo del tema, conclusiones y agradecimientos, si es pertinente, incluir: materiales y métodos, resultados y discusión) y referencias.

Las tablas, figuras y gráficas deben poder modificarse de acuerdo con las necesidades de edición de la revista. Estas deben ir con sus respectivas

leyendas, las cuales deben ser realizadas por el articulista; de no serlo, debe especificarse si fueron tomadas o modificadas de otra fuente. El título de cada ilustración debe aparecer al final de la imagen. No deben ser capturas de pantalla.

La entrega del artículo se hará en un sobre de manila, correctamente marcado, y debe contener la forma magnética en un CD etiquetado con formato y nombre del archivo, donde debe incluirse una carpeta que contenga los artículos citados. Además, deben entregarse en medio impreso el artículo final, la carta de autoría y el formato de registro para el ingreso de trabajos a publicación – Revista *Semilleros Med*, completamente diligenciado. Se recomienda conservar una copia de todo el material.

### 3. Contenido estructural del artículo

#### 3.1 Página del título – Primera página

- a. El título debe estar en mayúscula (fuente Arial 10) y ser conciso e informativo sobre el tema central de la publicación.
- b. El nombre de cada uno de los autores, con superíndice (fuente Arial 10, cursiva, sin negrilla), en minúsculas.
- c. En pie de página (fuente Arial 8) escribir:
  - Título profesional y posición académica.
  - Afiliación institucional.
  - Nombre de la sección, departamento, servicio e institución a la que debe darse el crédito del trabajo.
  - Dirección electrónica del autor para la correspondencia, ciudad de origen y país.

<sup>1</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina, VI semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> M. Sc., Docente Radiología. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

\* Correspondencia: Nombres completo y dirección electrónica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá, Colombia.

#### 3.2 Resumen y palabras clave

El resumen debe estar conformado por máximo 300 palabras. Cuando es artículo original, se indicarán los objetivos de la revisión o del trabajo de investigación, los materiales y métodos empleados, los resultados más destacados mediante datos concretos y su significado estadístico, junto con las principales conclusiones.

Las palabras claves y *keywords*, ubicadas al final del resumen, deben ser de cinco a siete (5-7) conceptos, con el fin de ayudar a los indicadores para clasificar el artículo. Deben estar separadas por punto y coma (;). En *inglés* deben consultarse los términos enlistados en los *Medical Subject Headings (MeSH)* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>); en *español* deben consultarse los Descriptores en Ciencias de la Salud (*DeCS*) del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

Título en inglés, todo en mayúscula (fuente Arial 10). Las palabras Resumen y *Abstract* van centradas, en minúscula y negrilla. Los subtítulos, en minúscula y negrilla (fuente Arial 10), cuando es artículo original. El contenido del resumen, *abstract*, palabras clave y *keywords* debe ir en fuente Arial 10.

#### 3.3 Introducción

Se indicará el propósito del artículo, la naturaleza del problema y su relevancia. Se realizará de forma resumida la justificación del estudio o artículo de revisión. Además, deben incluirse las referencias estrictamente necesarias. No se colocarán datos o conclusiones y, en lo posible, no debe sobrepasar una página.

#### 3.4 Materiales y métodos

Se describirán con claridad los materiales y métodos empleados, con su bibliografía correspondiente, la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio), con las respectivas variables.

#### 3.5 Resultados

Deben presentarse en secuencia lógica. No deben repetirse los datos que ya aparecen en figuras o tablas.

### 3.6 Discusión y conclusiones

Debe enfatizarse en los aspectos nuevos e importantes y las conclusiones que se derivan de ellos. No debe repetirse lo expresado en los resultados. Además, debe explicarse el significado de los resultados. Si es posible, deben incluirse recomendaciones.

### 3.7 Agradecimientos y financiación

Especificar: colaboraciones que deban reconocerse, pero que no justifican su autoría. Si es pertinente, escribir: “Este artículo fue financiado con recursos de...”.

### 3.8 Referencias

Las referencias constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. Las referencias bibliográficas deben corresponder a artículos científicos actualizados en un 80%; el porcentaje restante, a páginas de Internet, libros y obras de consulta, entre otros. Los artículos revisados deben tener una fecha de publicación no anterior al año 2011 en su mayoría, exceptuando los que son considerados “clásicos” para determinado tema, y bases del trabajo que está realizándose.

Las referencias deben enumerarse de forma consecutiva, según el orden en que sean mencionados en el texto utilizando números arábigos en paréntesis, sin dejar espacios entre ellas y de igual tamaño que el texto. Es decir, las referencias no deben ir en superíndices ni en subíndices. Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se ponen solo la primera y la última, separadas por un guion corto. Ejemplos:

(1-10): esto equivale a decir que se incluyen todas las referencias del rango 1-10.

(1)

(3,4)

(3,13,22-25)

Si en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se coloca después del nombre del

autor; al tratarse de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos, seguido de la abreviatura “col.” y su número de referencia.

Se recomienda no citar revistas traducidas al español. Es aconsejable recuperar la cita de la versión original, ya que es más fácil localizar la revista original; además de que el documento original resulta más fidedigno.

Las referencias que se realicen de originales aceptados por alguna revista que aún no hayan sido publicados se indicarán con expresiones del tipo “en prensa” o “próximo a publicarse”. Los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia de que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista, pero no aceptados, cítela en el texto como “observaciones no publicadas”, previa autorización por escrito del autor.

## 4. Esquema para las referencias

### 4.1 Artículos de revistas

Autor(es). Título del artículo. Nombre o abreviatura Internacional de la revista. Año; volumen (número); página inicial-final del artículo.

\*\* Si los autores son más de seis, se mencionan los primeros seis seguidos de la abreviatura et al.

Ivanov A, Swann R, Illidge T. New insights into the mechanisms of action of radioimmunotherapy in lymphoma. *J Pharm Pharmacol*. 2008; 60(8): 987-98. (De acuerdo con las Normas Vancouver esta sección debe ir sin espacios, de la siguiente forma: 2008; 2(1):271-89.).

### 4.2 Libros y monografías

Autor(es). Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

\*\* No es necesario aclarar cuando se trata de una primera edición. Ediciones posteriores ponen en números arábigos y en abreviatura (2ª ed.). Si la obra está compuesta por más de un volumen, debemos especificarlo a continuación del título del libro.

Perrie Y, Rades T. *Pharmaceutics: Drug delivery and targeting*. 2ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.

### 4.3 Capítulo de libro

Autor(es) del capítulo. Título del capítulo. En director/coordinador/editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año. Página inicial-final del capítulo.

Hanlon GW. Fundamentals of microbiology. En Aulton ME (ed.). Aulton's pharmaceuticals: The design and manufacture of medicines. 3ª ed. New York: Churchill Livingstone; 2013. Pp. 182-204.

### 4.4 Organización como autor

Nombre de la organización. Título de la publicación. Lugar de publicación: editorial; año.

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid Programme. Washington (DC): The Institute; 2014.

### 4.5 Actas de congresos

Nombre del congreso. Nombre de la ponencia; fecha de inicio y finalización del evento en números arábigos seguidos del mes y el año. Lugar de realización: asociación o institución organizadora del congreso; año.

Simopoulos AP (ed.). Nutrition and fitness: Obesity, the metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer. International Conference on Nutrition and Fitness; Jun 9-12, 2004; Basel (Switzerland): Karger; 2005.

### 4.6 Monografía en Internet

Autor(es) o director/coordinador/editor. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación; editor; año [fecha de consulta]. Dirección electrónica.

\*\* [Monografía en Internet] puede sustituirse por [monografía en línea], [Internet] o [libro en Internet].

Tasman W, Jaeger E, editor. Duane's Ophthalmology en CD-ROM User Guide. Versión 2.0 [monografía en CD-ROM]. London; Hagenstown: Lippincott's Raven; 2015.

### 4.7 Sede web o página de principal de inicio de un sitio web

Autor(es). Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

\*\* La [sede web] puede sustituirse por [página principal en Internet], [Internet], [página de inicio en Internet] o [homepage].

Diabetes Australia. Understanding diabetes [Internet]. Canberra (Australia): Diabetes Australia; 2010 [actualizado el 1 de enero de 2010; citado el 4 de marzo de 2010]. Disponible en <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/>

### 4.8 Parte de una página de un sitio o sede web

Título de la página [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Dirección electrónica.

\*\* La [sede web] puede sustituirse por [página principal en Internet] o [homepage].

Medicina Interna de Galicia [sede web]. Lugo: Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2005 [acceso 19 de diciembre de 2005]. De Pablo Casas M, Pena Río JL. Guía para la prevención de complicaciones infecciosas relacionadas con catéteres intravenosos. Disponible en <http://www.meiga.info/guias/cateteres.asp>

### 4.9 Base de datos en Internet

Institución/autor. Título [base de datos en Internet]. Lugar de publicación: editor; fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.

\*\* La [base de datos en Internet] puede sustituirse por [base de datos en línea], [Internet] o [sistema de recuperación en Internet].

Who's Certified [base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. [Acceso 19 de diciembre 2005]. Disponible en: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

## 5. Ilustraciones (figuras)

Además de ser adjuntas al documento de texto (Word), las figuras se deben enviar, preferentemente, como fichero complementario en formato tiff (*tagged image file format*) de 300 dpi (dots per inch).

Las ilustraciones deben tener excelente resolución, de lo contrario no puede aceptarse el artículo.

Asimismo, recomendamos incluirlas en el texto donde se considera que deben quedar.

Las ilustraciones se imprimen en una columna (75 mm) o en dos columnas (153 mm); por consiguiente, deben enviarse las ilustraciones del tamaño en que van a quedar impresas. Si las ilustraciones son en color y se remiten en formato electrónico, deben enviarse en archivos CMYK en formato tiff (*tagged image file format*) de alta resolución. Si la imagen no tiene texto incluido, la resolución óptima para los archivos CMYK es de 300 dpi; si incluye texto, la resolución recomendada es de 600 dpi y, si son a blanco y negro, de 1200 dpi.

Las figuras se enumerarán consecutivamente, según su primera mención en el texto. Si la figura ya fue publicada con anterioridad, debe citarse la fuente original y presentarse el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público. La leyenda se coloca en la parte inferior de cada figura.

**Figuras:** fuente Arial 10, cursiva. Especificar el título y las leyendas que explican cada imagen.

Ejemplo:

**Figura 2.** Puntos de reparo en el bloqueo del nervio ciático, enfoque descrito por Labbat y modificado por Winnie. Punto negro pequeño superior: espina iliaca posterosuperior. Punto negro pequeño inferior: trocánter mayor. Punto negro grande: sitio de bloqueo. Modificado de Bollini C. *Sciatic nerve block*. Elsevier. 2006; 10:163-72.

## 6. Tablas

Las tablas deben enumerarse consecutivamente en el orden de su primera mención en el texto. Además, debe asignarse un breve título a cada una, en la parte superior de cada tabla. Las explicaciones precisas se ponen en notas a pie de página, no en

la cabecera de la tabla. Para las notas al pie, deben utilizarse asteriscos, los cuales deben ir debajo de la leyenda.

**Tablas:** fuente Arial 10, cursiva. Debe especificarse el título y la leyenda.

Ejemplo:

### Tabla 1. Clasificación de las especies de *Leishmania*

Fuente: Botero, D. Leishmaniasis. En: Parasitosis humanas. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005. Pp. 238-261.

## 7. Consideraciones generales

Los nombres científicos deben ir en cursiva, (excepto spp.). Por ejemplo:

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus* spp.

**Abreviaturas y siglas:** se escriben en paréntesis la primera vez junto con el significado completo y en el idioma original. Debe evitarse el uso y creación de siglas no reconocidas universalmente.

En el uso de números decimales debe aplicarse coma y no punto.

Debe revisarse que las referencias estén ordenadas numéricamente, según su orden de aparición, y deben coincidir con el artículo.

Antes de entregar el escrito, los autores deben revisar con detenimiento la ortografía y evitar la repetición de frases y palabras en la misma idea. Además, las ideas deben ser claras y coherentes.

### Información

beatriz.pescador@unimilitar.edu.co o International Committee of Medical Journal Editors 2013, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver-Actualización 2013: [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html)



## Determinación de la carga bacteriana de los buses de servicio público de Chía-Cundinamarca

Dara K. Martínez Z<sup>a</sup> ■ Helcib A. Saavedra C<sup>a, c</sup> ■ Zahori V. Pereira M.<sup>a, c</sup> ■ Cesar A. Triana M.<sup>a, c</sup> ■ Danna S. Forero D.<sup>a, c</sup> ■ Iván A. Méndez R.<sup>b</sup>

**Resumen:** Una de las vías más comunes de transmisión de las enfermedades infecciosas es por medio de reservorios de infección. Los sistemas de transporte pueden actuar como reservorios potenciales de patógenos, los reportados con mayor frecuencia en superficies de transportes públicos son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. coagulasa negativo*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosas*.

El objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia bacteriana en superficies táctiles dentro de los autobuses municipales de Chía-Cundinamarca. Se colectaron y analizaron 150 muestras, de tres superficies en contacto con las manos: barra, agarre de las sillas y agarre de la ventana de cincuenta autobuses; la colección de la muestra se llevó a cabo por medio de frotis en las superficies. Para la identificación de los microorganismos se implementó tinción de gram y pruebas bioquímicas. Se realizaron antibiogramas con Ceftriaxona, Gentamicina, Azitromicina, Ciprofloxacina. De las muestras aisladas se obtuvo el 33% *Staphylococcus aureus*, el 16% *Staphylococcus CN*, 14% *Enterobacter*, 9% *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., 7% *Pseudomonas* spp., 15% *Bacillus* spp., 0,6% *Proteus* spp., *Cedecea* spp, *Tatumella* spp., 0,9% *Citrobacter* spp., *Enterococcus* y 0,3 % *Streptococcus* spp. Se observó mayor prevalencia de bacterias en las muestras tomadas de las barras. En la prueba de sensibilidad, los bacilos gram negativos presentaron una resistencia del 95 % a los antibióticos evaluados, los cocos gram positivos presentaron un 88% de resistencia y los bacilos gram positivos presentaron un 100 % de resistencia a los antibióticos probados. La presencia de los géneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Proteus* y casi el 50% de los aislamientos de bacterias sugieren que los malos hábitos

- 
- a** Miembro del Semillero de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Grupo de Epidemiología y Salud Colectiva, Facultad de Medicina y Ciencias de la salud, Universidad Militar Nueva Granada.
  - b** Docente Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada.
  - c** Estudiantes de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Militar Nueva Granada. Correspondencia: Zahori Valeria Pereira est.zahori.pereira@unimilitar.edu.co. Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Militar Nueva Granada, kilómetro 2, vía Cajicá-Zipaquirá, Colombia.

de higiene personal son una de las principales causas de la contaminación y un potencial riesgo de infección y enfermedad para personas con alteraciones inmunológicas. Es necesario establecer un protocolo efectivo de limpieza de rutina en los autobuses públicos.

**Palabras clave:** enterobacteriaceae; infección bacteriana; antibióticos; resistencia bacteriana; salud pública

## *Determining the bacteria load of Chia-Cundinamarca public service buses*

**Abstract:** One of the most common routes of transmission for infectious diseases are reservoirs of infection. Transport systems may be potential reservoirs of pathogens; those most commonly reported on public transport surfaces are *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. coagulase negative*, *Klebsiella* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*.

The objective of this study was to establish bacterial prevalence on touch surfaces in the Chia-Cundinamarca municipal buses. 150 samples were collected and analyzed from three surfaces in contact with the hands: Bar, chair handle and window handle of fifty buses; the sample collection was carried out by means of swabs on the surfaces. Gram staining and biochemical tests were implemented to identify the microorganisms. Antibiograms were performed with ceftriaxone, gentamicin, azithromycin, ciprofloxacin. The isolated samples showed 33 % *Staphylococcus aureus*, 16 % *Staphylococcus CN*, 14 % *Enterobacter*, 9 % *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., 7 % *Pseudomonas* spp., 15 % *Bacillus* spp., 0.6 % *Proteus* spp., *Cedecea* spp., *Tatumella* spp., 0.9 % *Citrobacter* spp, *Enterococcus* and 0.3 % *Streptococcus* spp. A higher prevalence of bacteria was observed in samples taken from the bars. In the sensitivity test, gram-negative bacilli showed 95% resistance to the evaluated antibiotics; gram-positive cocci showed 88% resistance, and gram-positive bacilli showed 100% resistance to the tested antibiotics. The presence of the *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Proteus* genera, and almost 50% of bacterial isolates suggest that poor personal hygiene habits are a major cause of contamination and a potential risk of infection and disease for people with immune disorders. An effective routine cleaning protocol must be established on public buses.

**Key words:** Antibiotics; bacterial infection; bacterial resistance; enterobacteriaceae; public health

## Introducción

Día a día los individuos se encuentran en contacto con un gran número de microorganismos (2, 17), lo cual produce una variedad de micronichos que están colonizados por diversos grupos de microorganismos, localizados de manera normal, definitiva o transitoria en distintos sitios del cuerpo humano, estableciendo una relación simbiote (17,7). Estos microorganismos han coevolucionado con los humanos. Sin embargo, los individuos están expuestos a muchos agentes infecciosos (2) que causan enfermedades, a las cuales se les conoce como enfermedades transmisibles o infecciosas (8). Estas tienen importancia en la economía mundial y la salud pública, puesto que su aparición está impulsada por factores socioeconómicos, medio ambientales y ecológicos (8).

Las enfermedades infecciosas, han sido uno de los factores determinantes que definen el curso de la evolución de la humanidad. La búsqueda de las causas de estos sucesos se remonta a la antigüedad, donde Hipócrates estableció la existencia de la relación entre la aparición de enfermedades y el medio ambiente (1). Fracastoro, en 1546, escribió la primera teoría sobre el concepto de transmisión de enfermedades entre personas (1). Posteriormente, en 1850, Koch expuso su teoría acerca de las enfermedades infecciosas transmitidas por la acción de agentes microscópicos (19). Los postulados de Koch representan un avance histórico, ya que constituyen una guía o protocolo a seguir para comprobar empíricamente que un determinado microorganismo es el agente causal de una patología infecciosa en un hospedero susceptible (5). Estos postulados plantean la necesidad de la asociación constante de un agente biótico con el hospedero enfermo, para proceder luego a su aislamiento y su caracterización (18), estableciendo un esquema eficaz para el aislamiento e identificación de los agentes responsables de las enfermedades (19).

Una de las vías más comunes de transmisión de las enfermedades infecciosas se da por medio del contacto con un ambiente expuesto a estos microorganismos infecciosos, como lo son los espacios físicos, personas, superficies, animales,

suelos, entre otros (1). En estos “reservorios”, los microorganismos (principalmente bacterias, hongos y virus, pueden propagarse por medio de adhesión a partículas microscópicas del polvo del aire, también, pueden hacerlo por contacto directo con aerosoles de personas infectadas al toser y estornudar, o indirectamente de superficies contaminadas donde se han suspendido partículas infecciosas. Por lo tanto, para los agentes infecciosos es fácil trasladarse y suspenderse en ambientes orgánicos e inorgánicos (9,19). En los reservorios de infección, los agentes infecciosos encuentran condiciones que le permiten sobrevivir y multiplicarse y desde donde puede transmitirse a un hospedero susceptible (1).

Uno de los reservorios potenciales de patógenos infecciosos son los sistemas de transporte; estos ofrecen el perfecto ambiente para que prosperen microorganismos, que tienen gran importancia en el riesgo de salud humana (13), debido a que en estos hay contacto con superficies contaminadas o partículas provenientes de la vía aérea (3). Sin embargo, el riesgo de transmisión de enfermedades a través de microorganismos está determinada por la contaminación del sitio, la exposición, la probabilidad de transferencia del agente infeccioso a un individuo susceptible, la virulencia del patógeno, la inmunocompetencia de las personas en contacto, así como las prácticas de medidas de control (higiene personal, uso de desinfectantes en las redes de transporte), entre otros (13). Múltiples estudios reportan con mayor frecuencia la prevalencia de microorganismos en las superficies de transportes públicos como *Escherichia coli* (3), *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* y *Staphylococcus aureus* (3,11,13,20).

El municipio de Chía, Cundinamarca, cuenta con un sistema de transporte público conformado principalmente por microbuses, los que cubren aproximadamente el 54,7 % de los viajes del sector. Sin embargo, dos de cada tres usuarios manifiestan que el deterioro de los vehículos y la sobre oferta del servicio incurren en un servicio deficiente (4), estas problemáticas generan largos trayectos con un número de usuarios mayor al recomendado en cada vehículo, lo que provoca una mayor

exposición de los usuarios a posibles patógenos. El presente estudio busca identificar la carga bacteriana de zonas táctiles dentro de los autobuses municipales de Chía, Cundinamarca, establecer la prevalencia de estos microorganismos circulantes y relacionar su potencial riesgo con los usuarios del transporte público en Chía.

## Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo descriptiva en el periodo de enero-marzo del año 2017, en la que se determinó la carga bacteriana de 50 autobuses municipales de Chía, Cundinamarca. Para ello se recogieron y analizaron 150 muestras por medio de un frotis en tres superficies táctiles en contacto con las manos: barra, agarre de la silla y agarre de la ventana. Las muestras colectadas fueron depositadas en un tubo de ensayo con CB, donde permaneció 24-48 horas hasta el procesamiento en laboratorio. Allí se realizaron siembras en agar sangre durante 24-48 horas con el fin de identificar patrones de hemólisis. Para la identificación de los microorganismos se implementó tinción gram, cultivo en agar sangre y McKonkey, pruebas bioquímicas como catalasa, coagulasa, *triple sugar iron* (TSI), citratos, sulfuros indol motilidad (SIM), rojo de metilo Voges Proskauer (MRVP) y Urea. Además de pruebas específicas con bacitracina, optoquina, así mismo, cultivos en agar bilis esculina, agar salado manitol. Se realizaron los antibiogramas en agar Mueller Hinton, técnica de Kirby Bauer, probando ceftriaxona, gentamicina, azitromicina, ciprofloxacina, para bacterias gram negativas y Oxaciclina, Vancomicina, Linezolin y Clindamicina para bacterias gram positivas.

## Resultados

Se obtuvo un total de 337 aislamientos expresados en la siguiente tabla:

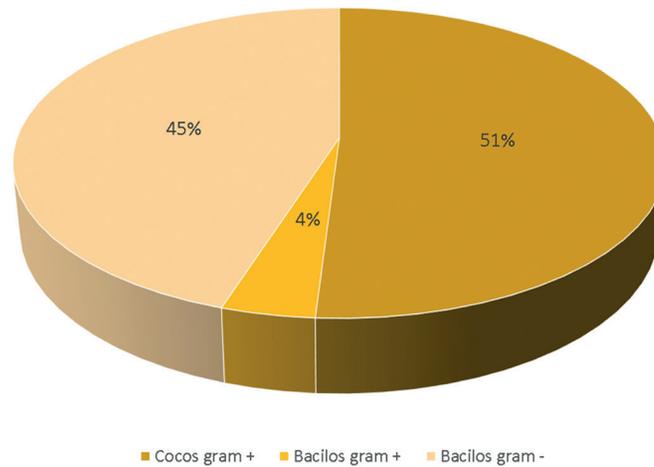
**Tabla 1.** Bacterias identificadas de los aislamientos. cn: Coagulasa negativo

Microorganismos	Número de aislamientos
<i>Staphylococcus aureus</i>	112
<i>Staphylococcus</i> cn	56
<i>Enterobacter</i> sp.	48
<i>Shigella</i> sp.	31
<i>Pseudomonas</i> sp.	25
<i>Citrobacter</i> sp.	10
<i>Klebsiella</i> sp.	30
<i>Proteus</i> sp.	2
<i>Cedecea</i> sp.	2
<i>Tatumella</i> sp.	2
<i>Bacillus</i> spp.	15
<i>Enterococcus</i> spp.	3
<i>Streptococcus</i> spp.	1
Total	337

Fuente: elaboración propia.

El 51 % corresponden a Cocos gram positivos como *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* spp., un 45 % de las muestras está representado por Bacilos gram negativos como *Enterobacter* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Cedecea* spp., *Tatumella* spp., y el 4 % restante corresponde a Bacilos gram Positivos como *Bacillus* spp. (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Distribución de los aislamientos basados en la morfología microscópica - tinción de gram

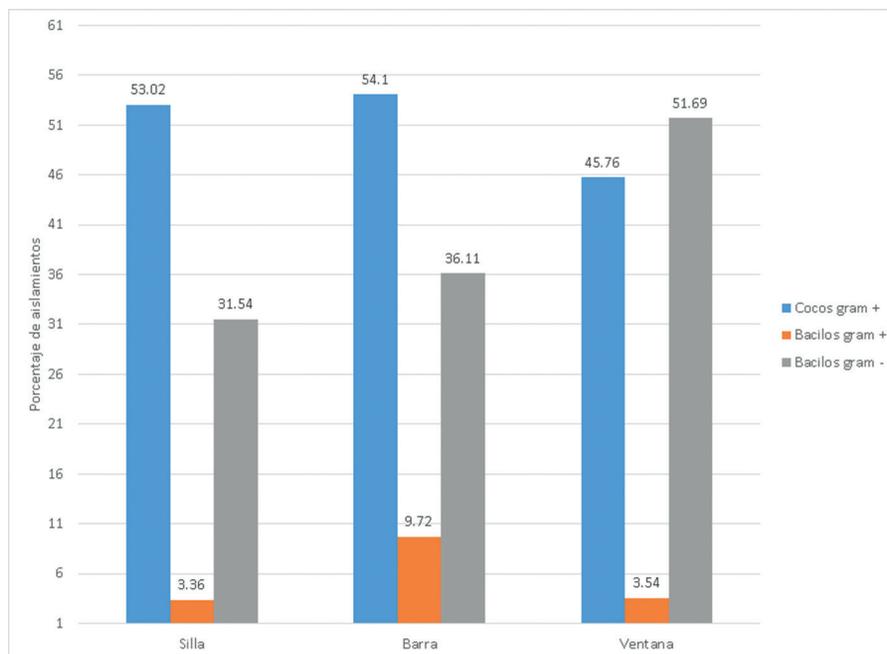


Fuente: elaboración propia.

Con respecto a las tres superficies evaluadas se obtuvo que para las sillas se presenta una gran incidencia de cocos gram positivos. Tanto en la barra como en el agarre de la ventana se encontró el mayor porcentaje de aislamientos de cocos gram positivos

y bacilos gram negativos, si bien para las ventanas se evidenció una mayor prevalencia de bacilos gram negativos (Gráfico 2). En todas las superficies la presencia de bacilos gram positivos es significativamente más baja con respecto a las otras bacterias.

**Gráfico 2.** Porcentaje de aislamientos para cada superficie muestreadas, basados en la morfología microscópica - tinción de gram



Tomado: elaboración propia.

En las pruebas de sensibilidad, los bacilos gram negativos presentaron una resistencia del 95 %, *Proteus spp.*, se presentó sensible a la Ceftriaxona (Figura 1), para los cocos gram positivos (ver Tabla 2), se encontró un 88 % de sensibilidad a los

antibióticos evaluados, sin embargo, es de destacar que las cepas de *S. aureus* presentaron una alta tasa de resistencia a la Vancomicina y al Trimetropin. Los bacilos gram positivos presentaron un 100 % de resistencia a los antibióticos probados

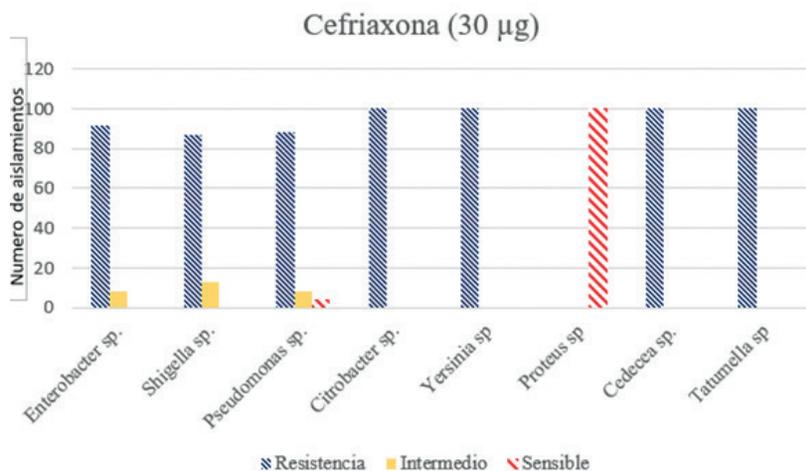
**Tabla 2.** Patrones de sensibilidad antibiótica de los aislamientos de cocos gram positivos contra los antibióticos de prueba (n=). Resistente (R), Susceptibilidad (S), Susceptibilidad intermedia (I)

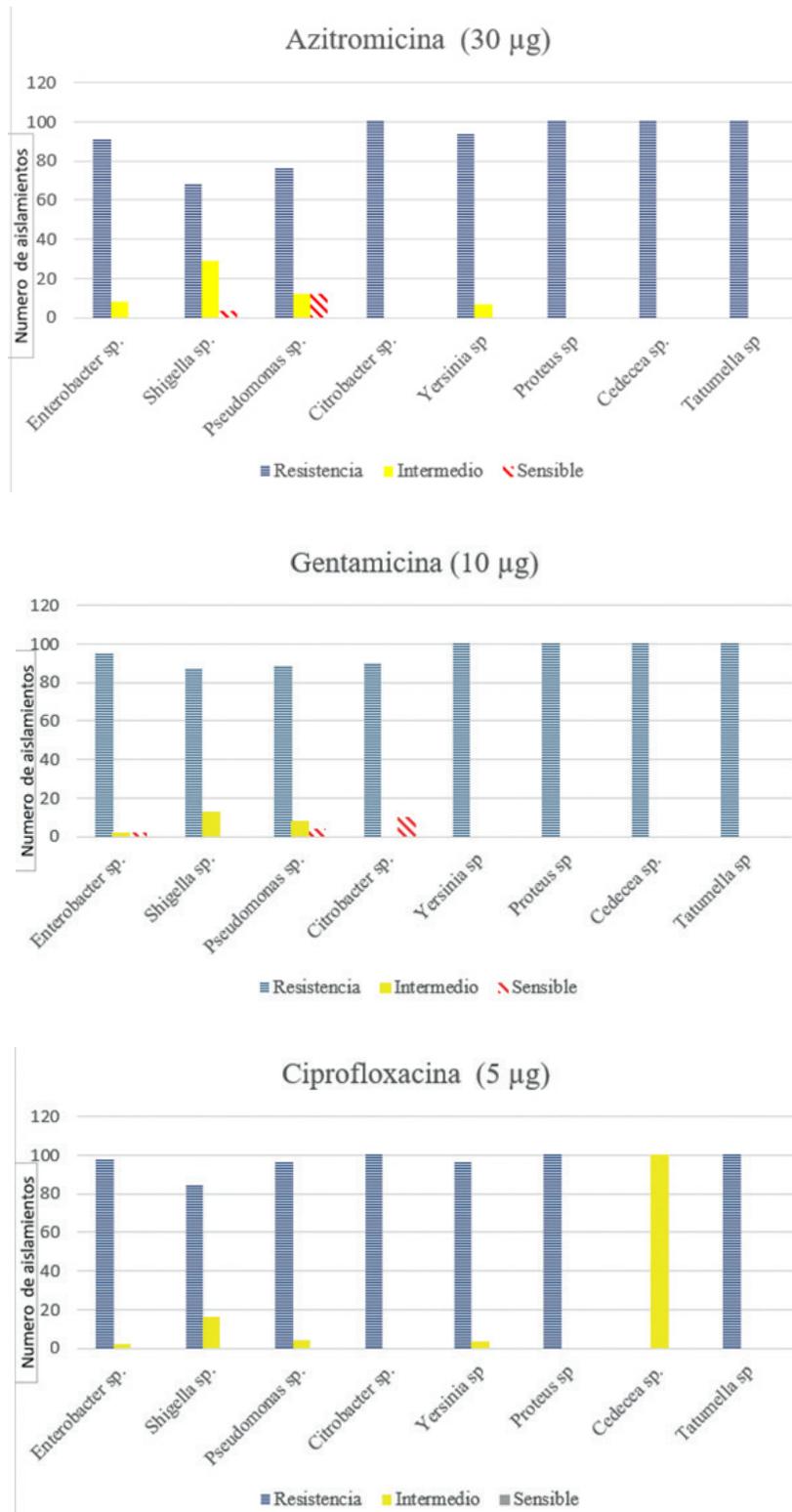
Bacteria aislada	Número total de aislamiento	Antibiótico														
		Oxacilina (5 µg)			Trimetropina (10 µg)			Vancomicina (30 µg)			Linezolid (30 µg)			Clindamicina		
		S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I
<i>S. aureus</i>	95	93	0	2	0	94	1	17	76	2	82	11	2	85	3	7
<i>S. epidermis</i>	46	44	0	2	44	0	2	33	9	4	35	8	3	20	7	19

Es importante indicar que la susceptibilidad a la vancomicina debe ser comprobada por métodos como el test o microdilución, acorde a los lineamientos internacionales, por lo cual los hallazgos no son concluyentes respecto a la susceptibilidad a este antibiótico.

En la Figura 1 se muestran los perfiles de sensibilidad de los bacilos gram negativos aislados. La mayoría de estos se mostraron resistentes a todos los antibióticos probados. El único que mostró una marcada sensibilidad a la ceftriaxona fue *Proteus spp.*

**Gráfico 3.** Sensibilidad antibiótica de los bacilos gram negativos contra los antibióticos de prueba: Ceftriaxona, Gentamicina, Azitromicina y Ciprofloxacina. Resistente (R), Susceptibilidad (S), Susceptibilidad intermedia (I)





Fuente: elaboración propia

## Discusión

Poco más de la mitad de los aislamientos obtenidos de los muestreos realizados corresponde a cocos gram positivos (51 %). Dentro de este grupo se destaca la mayor prevalencia del *Staphylococcus aureus*, especie de bacteria que forma parte de la microbiota transitoria en cerca del 20 % de la población mundial (14), sin causar ningún tipo de enfermedad. Esta especie se considerara de gran interés clínico debido a que presenta una gran resistencia a la desecación y al frío, permitiéndole permanecer viable durante largos periodo de tiempo sobre superficies inanimadas (15) y representando un riesgo para la salud pública, tanto para inmunocompetentes como para personas inmunodeprimidas, en donde puede provocar una amplia gama de infecciones, desde localizadas y superficiales hasta profundas, sistémicas y potencialmente mortales (16). Además de *S. aureus*, los representante del género *Staphylococcus* coagulasa negativo (posiblemente *S. epidermidis*) también se evidenciaron con alta prevalencia en las superficies evaluadas, las especies de este grupo de microorganismos se pueden encontrar comúnmente colonizando la epidermis de los seres humanos, sin embargo, estas cepas se han reportado como agentes etiológicos de bacteriemias relacionadas a pacientes con catéteres y dispositivos protésicos, también son asociadas a infecciones en piel y tejidos blandos, infecciones oftalmológicas postquirúrgicas e infecciones urinarias principalmente en neonatos (6). La importancia de la presencia de estos dos representantes de los cocos gram positivos radica principalmente en su naturaleza como patógenos oportunistas. Estas especies de bacterias son ampliamente distribuidas y depositadas en múltiples superficies de los vehículos de transporte público, una vez allí, permanecen desapercibidas con la posibilidad de llegar a colonizar a las personas que por contacto directo toquen dichas superficies.

Otro grupo de bacterias que despierta interés dentro de las especies encontradas corresponde al grupo de las enterobacterias, en este estudio se logró la identificación de los géneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Proteus*, que en conjunto

representan casi el 45 % de los aislamientos realizados. El grupo de las enterobacterias se compone por organismos de vida libre, patógenos y otras que hacen parte de la microbiota normal del sistema digestivo, en este último caso, se denominan coliformes fecales a aquellas especies circulantes en el ambiente pero que originalmente son comunes en el intestino del ser humano (10). La presencia de estas bacterias es comúnmente utilizada para la determinación de la calidad del agua, sin embargo, también son de importancia clínica debido a que frecuentemente son asociadas a infecciones intrahospitalarias a nivel mundial (12). El hallazgo de estas coliformes en las superficies táctiles de los autobuses refleja un problema de higiene y desinfección de las unidades de transporte, lo que supone un problema para los pasajeros que se encuentren en tratamientos que involucren la utilización de sondas, catéteres y drenajes, ya que por su condición pueden estar propensos a desarrollar bacteriemias u otras infecciones de importancia clínica en usuarios inmunodeprimidos.

## Conclusiones

Se evidenció que la mayoría de los microorganismos encontrados son cocos gram positivos de origen dérmico transferidos por contacto, siendo de gran relevancia la resistencia encontrada al Trimetropin sulfametoxasole, igualmente es llamativo el importante número de aislamientos de bacilos gram negativos de origen fecal cuyos patrones de resistencia a antibióticos de alto espectro son bastante preocupantes debido a que son mayores al 80 %. Es por esta razón que la prevención de la transmisión de este tipo de microorganismos aun para la población inmunocompetente debe ser tomada en cuenta en protocolos de desinfección en los sistemas de transporte público. El estudio reveló que la zona táctil con mayor prevalencia de bacterias es la barra, zona en la cual no se realiza una limpieza y desinfección adecuada. Se recomienda a los proveedores del servicio de transporte que sus protocolos garanticen una mejor y constante limpieza en los buses, principalmente en las superficies de contacto objeto de este estudio y a los ciudadanos el adecuado y constante lavado de manos.

## Agradecimientos

A la Universidad Militar Nueva Granada por el financiamiento del proyecto (PIC MED 2453), a la Facultad de Ciencias Básicas, a la Facultad de Medicina, a la Vicerrectoría de Investigaciones y a Jenny Barrera e Iveth Hernández por el apoyo en la preparación de los elementos de laboratorio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta algún conflicto de interés con este artículo.

## Referencias

1. Barreto L, Teixeira G, Carmo H. Infectious diseases epidemiology. *J Epide & Community Health*. 2006;60(3):192-195.
2. Chabalgoity J, Pereira M, Rial A. Inmunidad contra los agentes infecciosos. *Temas de Bacteriología y Virología Médica* [en línea]. 2006:99-114. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Inmunidadcontralosagentesinfecciosos.pdf>
3. Chowdhury T, Mahmud A, Barua A, Khalil I, Chowdhury R, Ahamed F *et al.* Bacterial Contamination On Hand Touch Surfaces Of Public Buses in Chittagong City, Bangladesh. *IOSR J Environmental Science, Toxicology and Food Technology*; 2016 may.;10(4):48-55.
4. Crosby J, Moreno M. Proyecto terminal de transporte intermunicipal del municipio de Chía bajo el concepto de movilidad sostenible. Bogotá: Facultad de Arquitectura, Universidad Piloto de Colombia; 2018.
5. D'Angelo, OR. Enfermedad de marchitamiento fúngico en plántulas de lechuga: un modelo didáctico-experimental para la enseñanza de los postulados de Koch. *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*. 2016;13(3):680-685.
6. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria, R *et al.* *Staphylococcus coagulasa-negativa* clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. *Rev chilena infecto*. 2013;30(5),480-488. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182013000500003>
7. Gamiño E, Barrios P, de la Peña P, Anaya F, Padilla F. Flora normal, probióticos y salud humana. *Acta universitaria*. 2005;15(3):34-40.
8. Garcia A, Estape V, Jimenez T. Epidemiología de las enfermedades infecciosas. Bogotá: Ed. Médica Panamericana. En: Ruiz, VA, Guillén, SM. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*; 2006. p. 179- 187.
9. Kurgat K, Sexton D, Garavito F, Reynolds A, Contreras D, Gerba P *et al.* (2019). Impact of a hygiene intervention on virus spread in an office building. *International journal of hygiene and environmental health*. 2019;222(3):479-485.
10. Larrea-Murrel J, Rojas M, Romeu B, Rojas N. Heydrich, M. Bacterias indicadoras de contaminación fecal en la evaluación de la calidad de las aguas: revisión de la literatura. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2013;44(3):24-34
11. Otter A, French L. Bacterial contamination on touch surfaces in the public transport system and in public areas of a hospital in London. *Letters in applied microbiology*. 2009; 49(6):803-805.
12. Sarmiento, A., Mejía, M., Rozas, A., Giraldo, C., & Málaga, G. (). Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018;35(1):62-67.
13. Shishodia S, Joshi A, Sharma M. Prevalence and Biochemical Characterization of Bacteria Isolated from some River/Canal Bank Water Sources, Door of Transport Vehicles and Shop Counters of Western up and Utrakhand area in India. *Journal of Pure & Applied Science & Technology*. 2015;5(2).
14. Souza L. Prevalência, perfil de suscetibilidade e caracterização molecular de *Staphylococcus aureus* isolados de uma linha de ônibus do sistema de transporte público coletivo do município de Goiânia-GO. *Universidade Federal De Goiás, Programa de Pós-graduação Em Biologia das Relações Parasito-hospedeiro*; 2016.
15. Souza A, Porcy C, Menezes A. Análise bacteriológica das barras de apoio dos ônibus utilizados no transporte público da cidade de Macapá-Amapá. *Rev Eletrônica Acervo Científico*. 2020;8,e2937. <https://doi.org/10.25248/reac.e2937.2020>
16. Tong SYC, Davis S, Eichenberger E, Holland L, Fowler G. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603-61,
17. Villarreal L. El estudio de nuestro microcosmos: las comunidades microbianas asociadas al cuerpo humano. *Boletín Micológico*. 2013;28(2).

18. Volcy C. Génesis y evolución de los postulados de Koch y su relación con la fitopatología. Una revisión. *Agronomía colombiana*. 2008;26(1):107-115.
19. Yanez, J. (2011). Las enfermedades infecciosas en la historia humana. *LibrosEnRed*.
20. Yeh J, Simon M, Millar A, Alexander F, Franklin D. A diversity of Antibiotic-resistant *Staphylococcus* spp. in a Public Transportation System. *Osong public health and research perspectives*. 2011;2(3):202-209.



# ¿Cuáles son las opiniones y actitudes de los estudiantes de IX semestre de medicina frente a las causales y la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo?

Vanessa Alexandra Baena<sup>a</sup> ■ Marco Alfredo Bacca<sup>a</sup> ■ Carolayn Sthefania Huesa<sup>a</sup> ■ Paula Andrea Martínez<sup>a</sup> ■ Natalia Sánchez Santamaría<sup>a</sup> ■ Juliana Tejada Pérez<sup>a</sup> ■ Olga Paredes<sup>b</sup>

**Resumen:** La interrupción voluntaria del embarazo (IVE) ha generado gran polémica en todos los aspectos de la sociedad, ya que genera debates que involucran los derechos sexuales y reproductivos que reclaman las mujeres. La situación actual de esta interrupción en el mundo ha cambiado, con leyes que van desde la completa prohibición y restricción hasta la despenalización total o parcial, con algunas causales específicas (1). En Colombia la situación no es diferente, ya que la legislación avala la sentencia C-355 de 2006 de la Corte Constitucional, que establece despenalizarlo en tres circunstancias; la primera, donde las gestaciones que por su continuidad constituyen un peligro para la vida o la salud de la mujer; la segunda, cuando es resultado de una conducta de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, y la tercera, ante grave malformación del feto que haga inviable su vida; en estas particularidades son las mujeres quienes deciden sobre su derecho fundamental a acceder o no a la IVE a través del sistema de salud (2).

Por lo anterior, en el gremio médico continúa siendo un tema de debate social, su apreciación sobre la IVE influye en su aceptación y participación; este varía según la experiencia profesional propia, la cultura, las creencias religiosas y el contexto social. Asimismo, las posturas de los estudiantes ante la IVE han motivado el interés de los investigadores, por consiguiente se consideró importante indagar acerca de las opiniones y actitudes de los estudiantes de noveno semestre de Medicina frente a la IVE en Colombia, con el propósito de hacerse una idea de cómo éstos pueden influir en su futuro desempeño, basados en criterios que partirán en gran medida de sus conocimientos y actitudes con respecto a este tema.

<sup>a</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>b</sup> Psi. MSc Psicología con énfasis en salud. Docente Salud pública de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. \*Correspondencia: Olga Lucia Paredes Garavito. olga.paredes@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

**Palabras clave:** estudiantes de medicina; interrupción voluntaria del embarazo; actitud, opinión

## *What are the opinions and attitudes of ninth semester students towards the causes and decriminalization of voluntary termination of pregnancy?*

**Abstract:** The voluntary termination of pregnancy (VTP) has generated great controversy in every sphere of society, as it generates debates involving the sexual and reproductive rights that women demand. The current situation of this matter in the world has changed; there are laws ranging from complete prohibition and restriction to total or partial decriminalization, on some specific grounds (1). The situation in Colombia is not different, since the legislation endorses Constitutional Court judgment C-355 of 2006, which provides for decriminalizing it in three circumstances; first, when continuing gestation is a danger to the life or health of women; second, when it is the result of carnal access or sexual act without consent, and third, in the case of serious malformation of the fetus that makes their life unviable. In these particular scenarios, women decide on their fundamental right whether to access the VTP through the health system (2).

Therefore, it remains a subject of social debate in the medical profession; their approach to VTP influences their acceptance and participation; they vary based on their own professional experience, culture, religious beliefs, and social context. Likewise, the students' positions before the VTP have motivated the interest of researchers, and it was thus considered important to inquire about the opinions and attitudes of 9th-semester medical students towards the VTP in Colombia, to get an idea of how they can influence their future performance, using criteria that will be largely based on their knowledge and attitudes toward this issue.

**Key words:** Attitude; medical students; opinion; voluntary termination of pregnancy.

## Introducción

En los últimos años, en Colombia, los derechos sexuales y reproductivos están siendo motivo de mayor debate público porque su vulneración implica las violaciones a los derechos a la vida, a la salud, a la integridad física, psíquica y moral, a la intimidad y a la dignidad. Lo que se dice de “legalización del aborto” es apenas uno de los muchos componentes de los derechos sexuales, que involucran los derechos fundamentales de las mujeres (3). Por esta razón, el aborto inseguro, que es definido por la OMS como el procedimiento para interrumpir un embarazo no deseado, practicado ya sea por personas sin capacitación, o en un ambiente que carece de los estándares médicos mínimos (4), es una de las principales causas de muerte materna en los países donde el aborto es ilegal, llegando en algunos de estos ha a ser la principal causa de morbilidad, discapacidad y mortalidad materna y, a la vez, la causa con una mayor posibilidad de ser intervenida según la OMS (5).

Por lo anterior, es indispensable definir qué es aborto; según la OMS se trata de “la interrupción del embarazo antes de que el feto sea viable” médicamente, es decir, la terminación espontánea o inducida de la gestación: antes de la semana 22 o la expulsión de un feto con peso menor o igual a 500 g y 25 cm de talla, cuando no se conoce su edad gestacional (6).

En Latinoamérica antes del año 2000 no había una legislación para la interrupción involuntaria del embarazo, generando cerca del 12 % de muertes maternas por causa de la realización de abortos inseguros, esta situación generó un mayor interés en la comunidad internacional y específicamente en algunos medios de comunicación internacionales quienes publicaron reportajes donde se evidenciaba este problema de salud pública, por lo cual los distintos gobiernos de los países involucrados en esta lamentable situación, reevaluaron la legislación. Ya a partir del 2005, según la literatura, en Latinoamérica se presentaron cambios en la legislación frente al IVE, como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 1) (7).

**Tabla 1.** Contexto acerca de la legalidad del aborto en Latinoamérica en el año 2005

País	Legalidad del aborto año 2005
Argentina	El aborto es legal en circunstancias donde la vida o la salud de la mujer están en peligro o cuando el embarazo es el resultado de una violación de una mujer con discapacidad mental
Brasil	El aborto es ilegal exceptuando en los casos de violación o cuando la vida de la mujer está en peligro.
México	Las leyes son diferentes según el estado y las únicas condiciones por las cuales se despenalizaba el aborto eran cuando había sido producto de una violación.
Chile	En ninguna circunstancia el aborto es legal
El Salvador	En ninguna circunstancia el aborto es legal

Fuente: elaboración propia.

Cabe mencionar que, en Colombia, la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) se encuentra despenalizada en tres casos específicos. Mediante la sentencia C-355 de 2006, la Corte Constitucional estableció que penalizar el aborto en todas las circunstancias, como lo hacía el Código Penal Colombiano (Ley 599 de 2000), resultaba incongruente para los derechos de las mujeres. Así, las mujeres que se encuentran en las tres circunstancias identificadas por la Corte, además de no ser penalizadas, son las que deciden sobre su derecho fundamental a acceder a la IVE. En consecuencia, el Estado tiene obligaciones concretas destinadas a garantizar el acceso efectivo de las mujeres a los procedimientos médicos que resulten necesarios para que puedan acceder a una IVE oportuna, económica y segura (8).

En este contexto, en el escenario nacional, los estudiantes de medicina conforman un grupo de futuros profesionales que tendrán un papel decisivo frente a la aplicación de las leyes que regulan la IVE en Colombia. Por tanto, la formación académica y cómo se articula con las actitudes y opiniones frente al tema son de gran importancia. Siendo los conceptos de actitudes y opiniones temas que dependen de una perspectiva individual, y que serán

fuertemente influenciados por factores externos; al evaluar estos conceptos (actitud y opinión) por parte de los médicos frente a la IVE, vemos que el resultado evaluado dependerá de múltiples factores como aspectos éticos, religiosos, políticos y además dependen del sexo, la edad o el tipo de práctica de los profesionales de la salud (9).

En cuanto a la *actitud*, se dice que es la forma de proceder y actuar, es una característica distintiva. Este término ha sido ampliamente estudiado y brinda varios ítems importantes a tener en cuenta: Es aprendida mediante la experiencia y la interacción social, tiene múltiples componentes como lo son el cognitivo, afectivo, conductual y normativo, puede llegar a ser un concepto estático, debido a la resistencia al cambio del ser humano, y siempre va a tener un objeto al que va dirigido (personas, objetos, ideas, etc.); esto nos dice que es una manifestación del comportamiento que determina la forma de desenvolverse cuando se tiene un objeto al frente (10). Es un proceso unitario, lo que quiere decir que en esto influye tanto la parte emocional e intelectual de una persona y proporciona juicios de valor como la aceptación, rechazo o descalificación que permiten evaluar cualquier aspecto de la realidad. Todos los componentes que influyen en una actitud son los que dirigen a tomar una acción frente a determinado objeto (11).

La actitud determina al ser humano como una persona única, sus acciones, comportamiento y relaciones en la sociedad y el entorno en el que se envuelve. A pesar de que suele ser un concepto estable, es fuertemente influenciado por el entorno sea en ámbitos sociales, culturales, religiosos, intelectuales, éticos, políticos, y demás; Por esta razón, hace que en algunos casos sea modificable. Esto lo vemos en la sociedad en general, en casos que logran evidenciar cómo hay actitudes similares frente a distintos objetos. Para conocer una actitud es necesario evaluarla, se utilizan escalas donde se exponen frases en las que las personas evalúan su acuerdo o desacuerdo, no hay una única respuesta válida ya que solo expresa el valor que tiene para cada uno. Cuando se logra evaluar las actitudes se aprecia que son elementos fundamentales en la construcción de representaciones sociales y se tornan indispensables para la

estructuración del conocimiento de la realidad, teniendo estrecha relación con todos los ámbitos del entorno (10).

Adicionalmente, existe otro concepto por definir y tener en cuenta, las *opiniones*, estas definen el grado personal de verdad, impresión o certeza que una persona o grupo de personas se ha formado sobre algo, especialmente en casos cuestionables. Se refiere también a la perspectiva o punto de vista que alguien tiene sobre un tema, situación o asunto. Puede ser también acerca de la fama o reputación que precede a alguien o a algo y se asocia con la manera en que se percibe para obtener una actitud y una postura respecto a cualquier tema (12). Así mismo, la opinión es un conocimiento parcial-no verdadero ya que se asocia solo a la percepción personal. La opinión se construye a través de las conjeturas que son conocimientos que obtenemos a partir de juicios, y la creencia que son los datos que se tienen después de la observación y la percepción directa de algo o de alguien (13). Cuando se habla de la opinión se debe tener en cuenta que está influenciado por acontecimientos importantes, y que está fuertemente vinculada al interés propio, así que su permanencia depende del nivel de interés que se exprese respecto a un tema determinado. Por esto, cuando se evalúa la opinión de algo, debe ser un tema que permanezca en la actualidad, que genere interés y que sean demostrables más por hechos que por palabras (14).

Para agregar, el estado del arte refleja que los estudios psicológicos en torno a la IVE han demostrado la relación causal entre variables sociodemográficas como sexo, edad, escolaridad, estado civil como determinantes de la actitud hacia el IVE. En ese sentido, la actitud hacia la IVE está relacionada con la situación tanto personal como familiar, correspondiente al presente, pero también a su proyección futura, en la cual la participación de la mujer se percibe como fundamental y necesaria. Al respecto, cuando la actitud es favorable lo es aún más en circunstancias particulares como violación, malformaciones y riesgo para la madre (10).

Como hemos reiterado anteriormente, la IVE es una problemática mundial la cual lleva a tratar temas complejos, esto se ha evidenciado en todo el mundo debido a la realización de diferentes

estudios propios de cada país que la identifican como una problemática y realizan medidas para prevenirla. En un estudio publicado en el año 2019, acerca de los conocimientos y las actitudes en el personal de salud (médicos graduados y en etapa de formación, enfermeros, farmacéuticos) frente a la IVE, se pudo concluir que los médicos de atención primaria brindan con mayor frecuencia servicios relacionado con la IVE con medicamentos, en comparación con las enfermeras y los farmacéuticos. El miedo al enjuiciamiento penal y las actitudes conservadoras hacia este tema, determinaron si los profesionales de la salud proporcionan o no el servicio o las remisiones, en este sentido se observó la falta de conocimientos por parte de los proveedores de atención primaria y el posible beneficio de una mayor capacitación y educación en este tema (15).

En el Reino Unido, en un estudio publicado en el 2015, donde se encuestaron a 300 estudiantes de medicina, se llegó a la conclusión de que el 62 % de los estudiantes están a favor del aborto, el 33 % no están de acuerdo y el 7 % son indecisos. Estas respuestas se correlacionan con el género, el año en el que están estudiando y sus creencias religiosas (16). También, se observó en una universidad de Jamaica que las creencias religiosas influyen frente a la actitud del aborto, llegando a la conclusión de que en los estudiantes que no eran religiosos tenían una actitud a favor del aborto con respeto a los que si eran religiosos (17). Otro estudio, una revisión sistemática publicada en el año 2006, donde la población que se estudió fue Latinoamérica y la opinión sobre este tema. Se encontró que se podían clasificar en tres categorías, donde la IVE debería ser ilegal, debería ser legal y en algunas circunstancias sería legal la IVE (7).

En Argentina las cifras se elevan al 40 % de todos los embarazos que es una cifra elevada, por eso estas han enfatizado en la población estudiantil de la salud, acerca de cómo se enfrentarán a esta problemática o las actitudes acerca de la despenalización de la IVE en la cual según la ley Argentina se despenaliza en las siguientes circunstancias: violación a una persona con discapacidad y en caso de que sea un riesgo para la materna, en este estudio que se realizó en el 2015 en estudiantes de la salud de primer semestre en los cuales se evidencio un

48 % no conocía nada acerca de esta reglamentación y del porcentaje que sí conocían estaban 75 % a favor del aborto, en otro estudio realizado se evidencio que un 17,2 % pensaba que el aborto era penalizado en todas las circunstancias lo que nos lleva a opinar que esta problemática viene no solo en Colombia. Cabe mencionar que, según varios estudios realizados en Brasil, se observó una falta de conocimiento entre los estudiantes de medicina con respecto a las situaciones en las que se permite el aborto y las recomendaciones éticas para el manejo estos casos (18).

En este mismo sentido, es interesante destacar que en el campo médico, específicamente en las instituciones de medicina, y en relación a la interrupción voluntaria del embarazo particularmente, en estudiantes de medicina de noveno semestre, se espera un conocimiento más amplio y especializado del tema, adquieren conceptos claros sobre aspectos biológicos, fisiológicos, éticos y legales sobre esta problemática social y de salud pública, asimismo se puede inferir que afecta múltiples disciplinas y que más allá de la divulgación de información en las instituciones educativas, puede interferir en las decisiones y en la calidad asistencial de las prácticas debido a los conflictos éticos, morales y religiosos que puede ocasionar (9,19).

Una pregunta relevante que puede surgir después de esto es conocer la importancia que tiene el estudio de las actitudes y las opiniones en el desarrollo de este proyecto de investigación, por tanto, es valioso conocer cada concepto, observar su finalidad y de este modo objetivizar nuestro estudio.

Es por esta razón que se consideró importante investigar cuáles son las opiniones y actitudes que tienen los estudiantes de medicina de noveno semestre con respecto a la interrupción voluntaria del embarazo y al discernimiento sobre el fundamento médico-legal del mismo y sus causales de despenalización, con el propósito de hacer una proyección de cómo estos pueden influir en su futuro desempeño, ya que ellos y ellas serán los profesionales que tomarán la decisión de incorporar o no este procedimiento médico dentro de su práctica profesional, basados en criterios que partirán en gran medida de sus conocimientos y actitudes con respecto a esta temática.

## Identificación del problema

De acuerdo con el Ministerio de Salud en la línea de Salud materna y derecho de la maternidad elegida, se define interrupción voluntaria del embarazo (IVE) como un derecho fundamental reconocido por la Corte Constitucional Colombiana mediante la Sentencia C-355 del 2006 a niñas y mujeres bajo la presencia de varias circunstancias específicas; Primero, cuando es certificado por un médico que la continuación del embarazo constituye un peligro para la vida o la salud de la mujer. Segundo, cuando es certificado por un médico, que existe grave malformación del feto que hace inviable su vida y tercero, cuando el embarazo es el resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento y abusivo, incesto o cuando se trata de inseminación artificial o transferencia de óvulo fecundado no consentidas (20).

Este fenómeno es de importancia en el desarrollo de la vida sexual y reproductiva de una mujer, y la información legal que existe es de acceso público a la población colombiana, sin embargo, se ha identificado un déficit en el conocimiento y su difusión en niñas y mujeres que no conocen sobre sus derechos en salud sexual y reproductiva, por lo tanto, se continúa presentando la interrupción del embarazo de manera clandestina. A pesar de que la percepción general de la población ha mejorado frente a la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), hace falta acabar con el estigma, la discriminación y la falta de atención asertiva hacia las mujeres que se acercan a las instituciones de salud para realizarse este tipo de procedimientos (21).

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante que en el proceso de formación de los estudiantes de medicina se incluyan conceptos asociados a los derechos sexuales y reproductivos, ya que en el transcurso de su práctica clínica estarán expuestos a situaciones donde se haga necesaria el conocimiento frente a la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) y como futuros profesionales en salud son agentes difusores de información cuya opinión puede generar actitudes negativas o positivas frente a la IVE. Sin olvidar que este fenómeno también

hace parte de la sensibilización individual, ética y moral de cada uno de los futuros médicos (20).

Por lo tanto, los estudiantes de medicina que cursan por programas de Ginecología y obstetricia, quienes ya han estado expuestos a espacios donde se ha contextualizado la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) y posiblemente se han encontrado con situaciones en las cuales deben enfrentar y manejar casos de mujeres con el deseo de terminación de su gestación, donde estos desarrollan actitudes y opiniones que pueden estar relacionadas con el criterio moral y ético que posteriormente se verán reflejados al ejercer su profesión. Bajo esta premisa es importante conocer si la exposición a estas situaciones genera una opinión o actitud en los estudiantes que pueda tener un impacto en la manera como los médicos generales abordan y enfocan a las pacientes que consultan por esta causa (22).

La mayor afectación en la población colombiana ante la interrupción voluntaria del embarazo se relaciona con el aborto inseguro y su impacto en la morbilidad materna; bajo esta premisa, se evidencia que, a pesar del aumento en la concientización del uso de anticoncepción por parte de las entidades de salud en los últimos años, anualmente se presentan 42 millones de abortos en el mundo, de los cuales el 97 % se presenta en países en desarrollo (23).

En Colombia, la mitad del número de abortos que se presentan anualmente en el país son considerados abortos inseguros por las características de clandestinidad, ilegalidad y penalización en las que se exponen estas niñas y mujeres. Por lo tanto, en el país se realizan 400.400 abortos clandestinos cada año con cerca de 130.000 complicaciones, de las cuales 93.000 requieren atención médica y parte de estas terminan en decesos (24).

En la educación universitaria los estudiantes no pueden ser objetores de conciencia frente a la IVE, ya que por el proceso de formación no tienen responsabilidad directa en su manejo, no obstante, es importante tener en cuenta que los estudiantes durante su formación deben familiarizarse de su rol y sus límites frente a este fenómeno en la población colombiana, ya que la exposición a este tipo de situaciones puede influir en la formación de

posturas frente a la IVE, en las cuales las actitudes y opiniones que se formen durante este contacto de los estudiantes, generarán juicios de valor que asociados a factores académicos o extracurriculares serán trascendentales en la manera como abordan a una paciente cuyo deseo sea la terminación de su gestación (25).

Las actitudes y opiniones que se desarrollan en este tipo de escenarios pueden estar asociados a las emociones que desencadena esta vivencia o a creencias éticas, religiosas, políticas, entre otros factores. En un estudio realizado en Medellín se encontró que la repercusión emocional que había tenido presenciar un procedimiento de IVE fue severa en el 25,7 % y moderada el 42,8 % asociada a emociones negativas, recuerdos frecuentes y llanto (26). De acuerdo con lo anterior es evidente que los distintos factores pueden influir en las actitudes y opiniones de los estudiantes que se van formando con posturas personales frente a la IVE, donde pueden estar de acuerdo con la normatividad y con la práctica, o no. Si estas no están dadas por bases en espacios pedagógicos con competencias cognitivas claras, se forman profesionales que generan dificultades para que las pacientes puedan acceder y ejercer sus derechos jurídicamente protegidos (23).

Teniendo en cuenta que la interrupción voluntaria del embarazo hace parte del sistema obligatorio de salud, como plan integral del cuidado de la mujer y como mencionamos anteriormente y es un derecho que se enmarca en la legislación colombiana, existe una problemática multidimensional de carácter político, religioso y cultural. Además de esto, existen *muchas* incógnitas y varios vacíos a nivel de la educación universitaria en cuanto a la población objeto, las rutas de atención disponibles, la accesibilidad al servicio y aspectos de la normatividad. Respecto a este tema, es indispensable su enseñanza y que los profesionales de la salud sean aptos para brindar su conocimiento en los estudiantes que se encuentran en formación (20,21).

Se ha visto que desde su legislación en el 2006 esta temática ha sido parcial y paulatinamente añadida en los currículos de las facultades de medicina del país. Sin embargo, los temas enseñados se rigen de acuerdo con conocimientos generales, sobre qué es y cuáles son las causales vigentes, pero

existe desconocimiento parcial sobre el impacto de esta problemática en la sociedad, así como de su parte práctica (quirúrgica y/o farmacológica); de igual manera se ha visto que la información brindada es sesgada por creencias y doctrinas propias de las instituciones educativas y de los profesionales/profesores encargados de dictar las clases. De esa manera se observa cómo, desde la formación profesional se crean obstáculos en el aprendizaje influenciado por posiciones personales que posteriormente se verán reflejados en aquellos que niegan los servicios y que se convierten en una barrera entre la paciente y su deseo, en este caso la realización de la IVE (27).

En este contexto, existen varios estudios realizados previamente en los cuales describen las actitudes de estudiantes en proceso de formación, que han demostrado tener resultados diversos, sin llegar a un resultado común sobre la aceptación de la despenalización de la IVE o en relación con variables sociodemográficas (edad, sexo), sin embargo cabe resaltar que la única variable “común” que influye en la aceptación de la IVE es el hecho de profesar una religión o tener algún tipo de creencia (25,28).

Dado que los futuros profesionales que van a ejercer la medicina van a desempeñar un papel decisivo en la difusión y aplicación de las leyes establecidas para la IVE, se quiso realizar este proyecto de investigación para describir las opiniones y actitudes las cuales pueden generar posturas individuales que pueden estar influenciadas por diferentes factores como la religión, la ética, el sexo o la edad de los estudiantes de noveno semestre frente a la despenalización y las causales contempladas en la legislación colombiana con el fin de conocer las percepciones, criterios y conductas frente a la IVE, para que de esta manera, se generen espacios que permitan entender el desempeño de los futuros profesionales de la salud (26,28).

## Justificación del problema

La formación que recibe un estudiante de medicina durante su pregrado considera aspectos que forman un profesional competente y ético, sumado la consideración legal de la práctica de la

interrupción voluntaria del embarazo tienen relevancia en la postura de los estudiantes de medicina ante la problemática estudiada; que se considera un problema social y de salud Pública, con efectos de tipo legal y psicológico.

Por lo anterior, se consideró que la población en estudio ya ha tenido previa exposición académica, permitiendo así una visión más objetiva. Este es un factor muy importante, sin minimizar los principios morales de los profesionales de la salud, que pueden declararse impedidos por ley. Es importante conocer las razones por las cuales este conflicto existe, y de esta manera, por la información y el conocimiento que se brinde, generar un ambiente claro y respetuoso para la paciente, ya que en diferentes circunstancias se ha observado que en cuanto al punto de vista administrativo como el de los médicos competentes, se puede generar incomodidad a la paciente y hasta caer en la desinformación.

En cuanto a los estudiantes, se pueden llegar a presentar conflictos éticos, morales y religiosos en relación con la IVE. Por ende, el sentido de esta investigación es percibir las actitudes y opiniones de los estudiantes de medicina frente a este tema complejo, ya que existe mucha controversia y crítica tanto positiva como negativa influenciada por los diferentes contextos en el que se rodea.

Finalmente, la información obtenida permite generar espacios pedagógicos y cognitivos respecto a este tema. Esto conlleva a que los profesionales cuenten con las competencias necesarias para permitir que las pacientes puedan ejercer de manera correcta y segura sus derechos jurídicamente protegidos. Además, de la posibilidad de considerar cambios actitudinales de aceptación hacia la despenalización de la IVE en las causales estipuladas (29)

## Materiales y Métodos:

Se realizó un estudio descriptivo con diseño multimetódico, integrando metodología cualitativa y cuantitativa para hacer más completo el proceso investigativo. El diseño cualitativo que se utilizará es el fenomenológico, que permite estudiar la perspectiva del estudiante frente al IVE, usando preguntas de actitud y opinión basados en las competencias de la formación universitaria correspondiente a noveno semestre.

En cuanto a los participantes, se conformó una muestra de cuarenta estudiantes de quinto año, quienes cursan noveno semestre de medicina en la universidad Militar Nueva Granada. La selección de los participantes fue realizada por conveniencia.

Dentro de los instrumentos utilizados se realizó un cuestionario a los estudiantes con el propósito de conocer las opiniones y actitudes frente a las causales y la despenalización de la IVE. Contiene 32 ítems, cinco corresponden a datos sociodemográficos, 14 ítems de actitudes y opiniones frente a las causales y la despenalización según la sentencia C-355 del 2006. Las opciones de respuesta son en escala Likert de 5 puntos (totalmente de acuerdo (TA), de acuerdo (A), indiferente (I), en desacuerdo (DA) y totalmente desacuerdo (TDA)). Adicionalmente, se añadieron 5 preguntas relacionadas con el rol del estudiante frente al IVE y 3 preguntas sobre normatividad y prestación del servicio en la IVE. Se realizó el procedimiento estableciendo contacto con los estudiantes de noveno semestre de la Universidad Militar Nueva Granada a través de redes sociales, y a los participantes voluntarios se les realizó el cuestionario. La información se analizó de acuerdo con el marco teórico y la literatura existente.

**Tabla 2.** Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona	Edad en años cumplidos en el momento de la encuesta	Edad en años	Cuantitativa/discreta/categorica

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Sexo	Condición congénita al nacimiento	Género	Femenino Masculino	Cualitativa/nominal
Religión	Sistema cultural que relaciona la humanidad a elementos espirituales	Doctrina a la que pertenece al momento de realizar la encuesta	Cristiano Católico Testigo de Jehová Ateo Agnóstico	Cualitativa/nominal
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Estado civil en que se encuentra al realizar la encuesta	Casado Soltero Unión Libre Separado Viudo	Cualitativa/nominal
Estrato social	Personas relacionadas que están ubicadas en un sitio o lugar similar dentro de la jerarquía o escala social	Estrato social al cual pertenece	1 2 3 4 5 6	Cuantitativa/discreta

Fuente: elaboración propia.

Los resultados del análisis cualitativo y cuantitativo se presentarán de forma descriptiva, y algunos datos cuantitativos también se presentarán por medio del software SPSS. Adicionalmente, de acuerdo con las normas éticas del consentimiento informado, se informará de cómo fueron seleccionados, los objetivos de la investigación, la participación voluntaria y las garantías de confidencialidad. Por consiguiente, las variables a estudiar se definen conceptual y operativamente en la Tabla 2.

## Plan de análisis

Se realizó al total de la población elegible por conveniencia del estudio mediante una encuesta que incluyeron treinta preguntas de selección múltiple con única respuesta y dos preguntas de selección múltiple con múltiple respuesta, por medio de un Cuestionario de Actitudes tipo Likert de 5 puntos

(totalmente de acuerdo (TA), de acuerdo (A), indiferente (I), en desacuerdo (DA) y totalmente desacuerdo (TDA) relacionadas con el objetivo del estudio.

La escala de Likert se trata de un instrumento de investigación cuantitativa, mediante una serie de ítems o juicios a modo de afirmaciones ante los cuales se solicita la reacción del sujeto (30).

El estímulo (ítem o juicio) que se presenta al sujeto, representa la propiedad que el investigador está interesado en medir y las respuestas son solicitadas en términos de grados de acuerdo o desacuerdo que el sujeto tenga con la sentencia en particular. Los datos recolectados de los de 32 estudiantes fueron procesados por medio del programa Excel en el cual se creó una base de datos para posteriormente recolectar frecuencias con sus respectivos porcentajes por medio de tablas dinámicas. Asimismo, se realizó una tipificación de datos del cual se crearon tres tablas que corresponden a

las características sociodemográficas, opiniones y actitudes. Adicionalmente, a este estudio se añadieron unas preguntas de selección múltiple con múltiple respuesta, que permitieron la recolección de información complementaria sobre la opinión de la normatividad y la atención frente a la IVE.

## Resultados

### Factores Sociodemográficos

Por medio del muestreo no probabilístico secuencial por conveniencia se evidencio una caracterización de la población, donde la muestra total fue de 32 personas, las cuales presentan una edad promedio 22,2, dentro de la cual participaron 20 mujeres (62,5 %) y 12 hombres (37,5 %). Un 78,1 % es religioso, y un 21,9 % es no religioso. La religión más común fue el catolicismo (62,5 %), seguido de cristianos y agnósticos con 15,6 % y 12,5 % respectivamente. Todos indican ser solteros, en su mayoría pertenecientes al estrato 4 (46,9 %), 3 (40,6 %) y 2 (12,5 %).

**Tabla 3.** Variables y porcentajes de factores sociodemográficos

Variable	Porcentaje	
Edad	15-20	3,1 %
	21-25	90,6 %
	26-30	6,3 %
Sexo	Masculino	62,5 %
	Femenino	37,5 %
Religión	Agnóstico	12,5 %
	Ateo	6,3 %
	Católico	62,5 %
	Cristiano	15,6 %
Estado civil	Otro	3,1 %
	Casado/a	0 %
	Soltero/a	100 %
	Unión libre	0 %
	Separado/a	0 %
	Viudo/a	0 %

Variable	Porcentaje	
Estrato social	1	0 %
	2	12,5 %
	3	40,6 %
	4	46,9 %
	5	0 %
	6	0 %

Fuente: elaboración propia

### Opiniones

En cuanto a las opiniones acerca de la IVE, se evidencia que en la mayoría los estudiantes están de acuerdo con la despenalización de la IVE (93,8 %), sin embargo, consideran que es indispensable que no se de solo en las tres causales establecidas por la corte (75 %). Adicionalmente, un 62,5 % está de acuerdo con la realización de la IVE, por lo que se deduce que se esté conforme o posiblemente de acuerdo con los procedimientos contemplados por el ministerio de salud, independientemente de las causales.

De los estudiantes encuestados, la mayoría (75 %) contestan que están de acuerdo con que las semanas de gestación son importantes para limitar la realización de la IVE; de los encuestados un 53,1 % prefiere realizar la IVE cuando la mujer este entre la 1ª y 10ª semana de gestación, un 18,8 % propone que es mejor entre la 11ª y 20ª semana y en menor proporción (3,1 %) opina que entre la 21ª a 31ª semana de gestación.

En cuanto a la postura frente a los procedimientos que involucran la realización de la IVE, el 75 % de los estudiantes entrarían a la realización de la IVE quirúrgica y el 68,8 % colocaría las pastillas de Misoprostol; aquellos estudiantes quienes no realizarían alguno de dichos procedimientos lo asocian al hecho de que no representa sus principios en un 12,5 % o que la realización de la IVE va en contra de su ética y moral (6,3 %).

Por último, el 84,4 % de los estudiantes opinan que se sienten adecuadamente capacitados para brindar información acerca de la IVE y un 15,6 % no lo está, por lo que se considera que se

deben reforzar los conocimientos previos respecto a la normatividad (9,4 %) y un 6,3 % respecto al manejo farmacológico y/o quirúrgico. También, se puede inferir que los estudiantes opinan que la información brindada a los pacientes debe realizarlo el médico general (59,4 %) o el ginecólogo (37,5 %).

Adicionalmente, se realizaron tres preguntas acerca de la opinión respecto a las posibles modificaciones que se podrían realizar en cuanto a la prestación del servicio frente a la IVE. Se brindaron respuestas que hacen referencia tanto a la atención como a la normatividad, evidenciando que un 87,5 % considera que se debe brindar acompañamiento multidisciplinario; el 75 % refiere que se deben mejorar las asesorías frente a temas de salud sexual y reproductiva y un 65,5 % refiere que se deben determinar las semanas de gestación.

Por otra parte, un 93,8 % está de acuerdo con que se debe mejorar acciones de promoción de la salud y de prevención del embarazo no deseado haciendo énfasis en asesoría de métodos de anti-concepción (96,7 %), promoción de la salud sexual y reproductiva (70 %) y por último prevención del embarazo no deseado dando asesoría con énfasis en IVE (40 %).

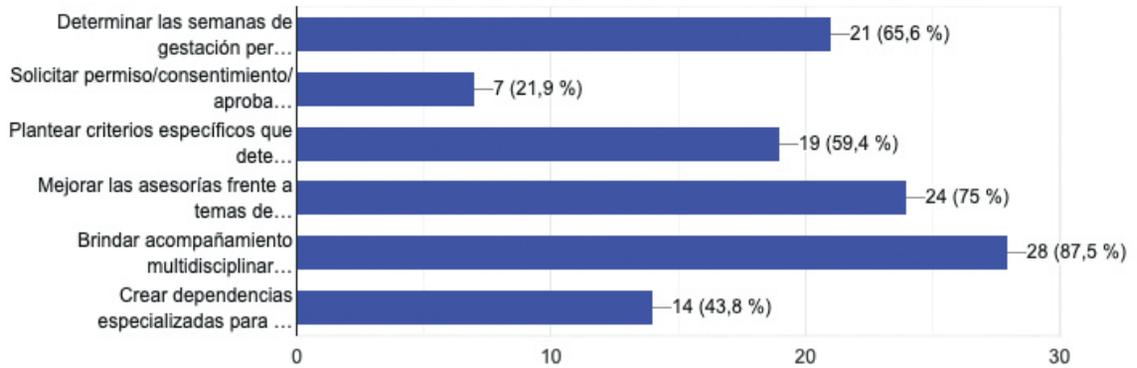
**Tabla 4.** Variables y porcentajes de opiniones acerca de la IVE

Opiniones	Porcentaje
6. ¿Está de acuerdo con la despenalización de la IVE ?	
SI	93.8 %
NO	6.3 %
7. ¿IVE despenalizada solo en las tres causales establecidas?	
SI	25 %
NO	75 %

Opiniones	Porcentaje
8. ¿Está en desacuerdo con la realización de la IVE?	
SI	37.5 %
NO	62.5 %
9. ¿El tiempo en semanas de gestación es importante para la IVE ?	
SI	75 %
NO	25 %
10. Si dijo SÍ, a la p 9 ¿Entre qué semanas de gestación debe realizarse la IVE ?	
Entre la 1 y la 10	53.1 %
Entre la 11 y la 20	18.8 %
Entre la 21 y la 30	3.1 %
Entre la 31 y la 40	0 %
11. ¿Entraría como estudiante a un procedimiento Qx para realizar una IVE ?	
SI	75 %
NO	25 %
12. ¿Colocaría las pastillas de misoprostol para realizar una IVE?	
SI	68.8 %
NO	31.3 %
13. ¿Se siente capacitado para brindar información sobre la IVE ?	
SI	84.4 %
NO	15.6 %
14. si dijo NO, a la p 13 en que debe mejorar ?	
NORMATIVIDAD	9.4 %
MANEJO	6.3 %
15 Quien debe brindar la información sobre IVE ?	
Medico general	59.4 %
Ginecólogo	37.5 %
Otros	3.1 %

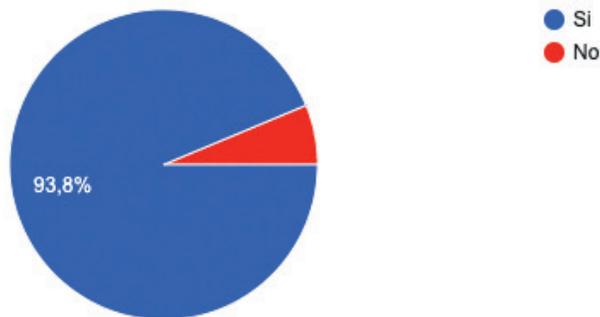
Fuente: elaboración propia.

**Gráfico 1.** ¿Qué aspectos considera usted pueden/deberían modificarse en la prestación del servicio del IVE ?



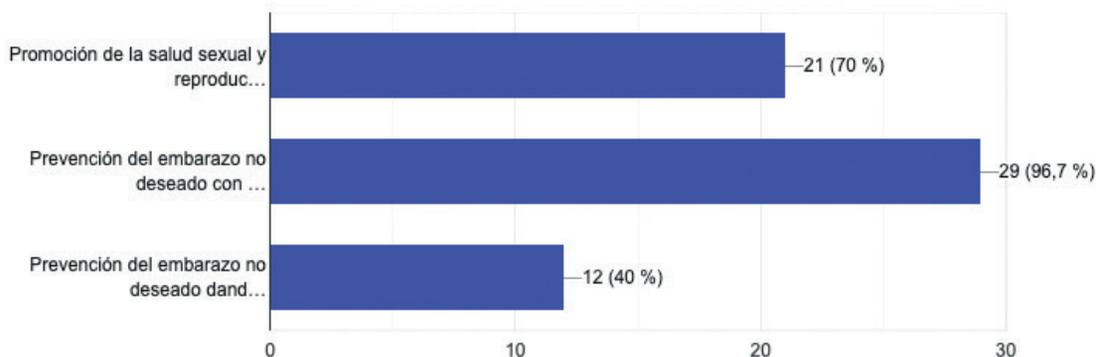
Fuente: elaboración propia.

**Gráfico 2.** ¿Cree usted que deben mejorar acciones de promoción de la salud y de prevención del embarazo no deseado?



Fuente: elaboración propia.

**Gráfico 3.** Si su respuesta a la pregunta anterior fue Sí, ¿En que aspecto cree que se debe mejorar? (puede escoger varias opciones)



Fuente: elaboración propia.

## Actitudes

Frente a las actitudes encontramos que un 62,5 % de los estudiantes encuestados consideran que la realización de la IVE no se debe limitar a las 3 causales establecidas por la corte constitucional colombiana; teniendo en cuenta las causales, los estudiantes están de acuerdo como razón válida para realizar la IVE si existe riesgo para la salud de la madre, malformaciones fetales, violación o incesto en un 71,9 %, 81,3 % y 71,9 % respectivamente.

Con respecto a la normatividad de la IVE, el 59,4 % de los encuestados consideran que la causal de riesgo de salud para la madre no define adecuadamente el concepto de riesgo; y ante el planteamiento de que cualquier malformación fetal así no sea inviable con la vida debería considerarse como causal, el 50 % de los encuestados está de acuerdo versus un 37,6 % que está en desacuerdo.

En cuanto al deseo manifiesto de la mujer de realizarse una IVE bajo una de las causales despenalizadas como único requerimiento para su práctica, el 68,8 % de los encuestados está de acuerdo.

Por otra parte, el 43,7 % considera como único requerimiento la confirmación médica de las causales respecto al 31,3 % que está en desacuerdo, sin embargo, el 65,6 % considera que se requiere tanto el deseo manifiesto como la confirmación médica para cualquiera de las causales estipuladas.

Con respecto a la definición de riesgo para la salud de la madre, el 40,6 % está de acuerdo con que debe ser determinado por la mujer gestante frente a un 46,9 % que están en desacuerdo; el 75 % considera que debe ser determinado solo por un equipo médico multidisciplinario. Sin embargo, un 75 % considera que debe ser determinado por la mujer gestante junto a un equipo médico multidisciplinario.

Con relación a la capacidad de los menores de edad para tomar la decisión de realizar la IVE, el 46,9 % está de acuerdo con que la menor es capaz de decidir frente al 21,9 % quienes están en desacuerdo. Llama la atención que el 31,3 % de los encuestados son indiferentes frente a este tema, por otro lado, el 59,4 % está en desacuerdo con que la menor necesite de la autorización de padres o tutores para la interrupción voluntaria del embarazo.

**Tabla 1.** Actitudes frente a la IVE

ACTITUDES	PORCENTAJE
<b>La IVE sólo debe ser permitido en las tres causales que ya están definidas</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	12,5 %
ACUERDO	18,8 %
INDIFERENTE	6,3 %
DESACUERDO	28,1 %
TOTALMENTE DESACUERDO	34,4 %
<b>El riesgo para la salud de la madre es una causal válida</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	71,9 %
ACUERDO	18,8 %
INDIFERENTE	3,1 %
DESACUERDO	6,3 %
TOTALMENTE DESACUERDO	0 %
<b>La presencia de malformaciones del feto que haga inviable la vida es una causal válida</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	81,3 %
ACUERDO	9,4 %
INDIFERENTE	3,1 %
DESACUERDO	0 %
TOTALMENTE DESACUERDO	6,3 %

<b>ACTITUDES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Una violación, inseminación artificial o incesto es una causal válida</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	71,9 %
ACUERDO	18,8 %
INDIFERENTE	3,1 %
DESACUERDO	3,1 %
TOTALMENTE DESACUERDO	3,1 %
<b>Los riesgos para la salud de la madre están bien definidos en la normatividad</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	15,6 %
ACUERDO	18,8 %
INDIFERENTE	6,3 %
DESACUERDO	34,4 %
TOTALMENTE DESACUERDO	25 %
<b>Cualquier malformación en el feto, así no sea inviable con la vida, debería considerarse como causal</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	15,6 %
ACUERDO	34,4 %
INDIFERENTE	12,5 %
DESACUERDO	18,8 %
TOTALMENTE DESACUERDO	18,8 %
<b>La decisión de la IVE se debe realizar sólo por el deseo manifiesto de la mujer</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	34,4 %
ACUERDO	34,4 %
INDIFERENTE	6,3 %
DESACUERDO	15,6 %
TOTALMENTE DESACUERDO	9,4 %
<b>La IVE se debe realizar sólo con la confirmación médica de que las causales efectivamente apliquen</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	5,6 %
ACUERDO	28,1 %
INDIFERENTE	25 %
DESACUERDO	21,9 %
TOTALMENTE DESACUERDO	9,4 %
<b>La IVE se realizar solo con el deseo manifiesto de la mujer y la confirmación médica de las causales</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	25 %
ACUERDO	40,6 %
INDIFERENTE	12,5 %
DESACUERDO	15,6 %
TOTALMENTE DESACUERDO	6,3 %
<b>El concepto de riesgo para la salud debería ser determinado por la mujer gestante</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	15,6 %
ACUERDO	25 %
INDIFERENTE	12,5 %
DESACUERDO	28,1 %
TOTALMENTE DESACUERDO	18,8 %
<b>El riesgo para la salud debería ser determinado por un equipo médico multidisciplinario</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	50 %
ACUERDO	25 %
INDIFERENTE	6,3 %
DESACUERDO	12,5 %
TOTALMENTE DESACUERDO	6,3 %

<b>ACTITUDES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>EL riesgo para la salud debería ser determinado por la mujer gestante y un equipo médico</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	46,9 %
ACUERDO	28,1 %
INDIFERENTE	9,4 %
DESACUERDO	9,4 %
TOTALMENTE DESACUERDO	6,3 %
<b>Los menores de edad están en la capacidad de tomar una decisión frente a la IVE</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	6,3 %
ACUERDO	40,6 %
INDIFERENTE	31,3 %
DESACUERDO	15,6 %
TOTALMENTE DESACUERDO	6,3 %
<b>Los menores de edad deben contar con la autorización de los padres o tutores para la IVE?</b>	
TOTALMENTE DE ACUERDO	3,1 %
ACUERDO	18,8 %
INDIFERENTE	18,8 %
DESACUERDO	37,5 %
TOTALMENTE DESACUERDO	21,9 %
<b>Que aspectos normativos o de atención se deben mejorar ?</b>	
3	3,1 %
1.2	3,1 %
1.2.3.4.5	3,1 %
1.2.3.4.5.6	3,1 %
1.2.4.5	3,1 %
1.2.5	3,1 %
1.3	3,1 %
1.3.4.5	9,4 %
1.3.4.5.6	12,5 %
1.3.5.6	3,1 %
1.4.5.6	12,5 %
2.3.5	3,1 %
3.4.5	3,1 %
4.5	9,4 %
4.5.6	9,4 %
4.6	3,1 %
<b>Se deben mejorar acciones en promoción en salud y prevención del embarazo no deseado?</b>	
Si	93,8 %
No	6,3 %
<b>Si dijo Si, a la pregunta anterior que aspectos se deben mejorar?</b>	
1.2	31,3 %
2	25 %
3	3,1 %
1.2.3	34,4 %

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

A partir del análisis de los datos relevantes respecto a las opiniones de los estudiantes acerca de la IVE, se evidencia que la mayoría de la población está de acuerdo con la despenalización y la realización de la IVE, sin embargo, sugieren que se deben contemplar otras causales y no solo las que están contempladas en la normatividad vigente. Otro hecho importante en esta problemática y que llama la atención es la concordancia en cuanto a la importancia de las semanas de gestación límites para la realización de la IVE, la cual no se encuentra actualmente estipulado en la legislación colombiana; esta opinión se corrobora con la manifestación de uno de los puntos a modificar en la prestación del servicio de la salud en cuanto a IVE y es determinar las semanas de gestación para iniciación de estos, por lo que los estudiantes sugieren que se debería realizar en el primer trimestre de gestación.

En cuanto a la realización y/o acompañamiento de los procedimientos existe una mínima diferencia de acuerdo con los que voluntariamente entrarían a una intervención quirúrgica y quienes solo pondrían las pastillas de Misoprostol. Sin embargo, están aquellos estudiantes que no realizarían ninguna de las dos, por lo que se infiere que sus acciones están reflejadas en sus principios éticos y morales lo cual puede ser considerado a futuro como objeción de conciencia, por lo que debe ser tenido en cuenta en la formación académica para que posteriormente dichos estudiantes no se conviertan en una barrera entre la paciente y el acceso a la IVE. De igual manera los estudiantes consideran estar capacitados para brindar información pertinente sobre la IVE, no obstante llama la atención que un porcentaje de la población refiere se deben reforzar los conocimientos referentes a la normatividad, dato que sugiere se debe fortalecer este aspecto en la enseñanza fomentada en las aulas universitarias; así mismo, al referir que el “encargado” en brindar la información a los pacientes es el médico general, refleja la importancia de ofrecer una educación certera en la que se dicten las herramientas necesarias acerca de la normatividad y la aplicación práctica a los estudiantes, los cuales van a ejercer como médicos generales al terminar su pregrado.

Es de gran importancia resaltar que en la realización de esta encuesta, se conoció la opinión de los estudiantes referente a posibles cambios que podrían realizarse en la prestación del servicio de la IVE, obteniendo como factor principal el brindar acompañamiento multidisciplinario y ofrecer red de apoyo, teniendo en cuenta las necesidades de los grupos vulnerables y mejorando las asesorías frente a temas de salud sexual y reproductiva que incluya la IVE. Adicionalmente refieren que se deben mejorar las acciones de promoción de la salud y de prevención del embarazo no deseado haciendo énfasis en asesoría de métodos de anticoncepción; dichos aspectos al implementarse podrían contribuir con la disminución de casos de embarazos no deseados, con la disminución de abortos ilegales y/o realizados en sitios clandestinos reduciendo las cifras registradas en los últimos años y sus implicaciones para el sistema de salud.

En términos generales puede observarse que los estudiantes de noveno semestre de Medicina coinciden en sus opiniones respecto a la importancia de la IVE como problemática de salud pública y en la relación que esta tiene con la mortalidad materna; la diferencia mayor se ve con relación a quienes creen que deben intervenir por lo que se debe evaluar a cada paciente individualmente.

Si bien es cierto, la actitud define la forma de proceder y actuar, por lo que es importante evaluarla para entender las posturas que definirán la manera de abordar y manejar los casos de IVE como profesionales de la salud desde su formación académica, dado lo anterior se identificó que los estudiantes que cursan por Ginecología y Obstetricia están de acuerdo con las tres causales estipuladas por la corte constitucional Colombiana, sin embargo consideran que no deberían ser las únicas razones despenalizadas para la realización de la IVE.

Aunque los factores físicos, psicológicos y emocionales en los que se ven inmersas las mujeres generan un impacto en lo que ella considera como bienestar y esto asociado a los vacíos en la normatividad, generan fallas que son evidentes en los resultados obtenidos frente a la especificidad y la descripción adecuada de algunas causales como el riesgo de salud para la madre, además consideran

que otras situaciones como las malformaciones fetales que no son inviables se deberían tenerse en cuenta como causal para realización de la IVE, ya que no hay criterios claros sobre las malformaciones fetales para considerar la práctica de IVE.

Es fundamental la participación de la mujer gestante, tanto para la decisión de realización del procedimiento como para que sea ella quien determine el riesgo que representa el embarazo en su salud, lo que reafirma el concepto que expresa la normatividad donde una de las razones principales para la realización de la IVE es la voluntad de la mujer de interrumpir el embarazo; sin embargo, los resultados de la encuesta dejan ver la importancia del apoyo del equipo médico tanto para aclarar y reafirmar las causales de despenalización de la IVE como para hacer un acompañamiento oportuno. Asimismo, según los resultados obtenidos se considera que, aun siendo menor de edad, la mujer tiene la capacidad de tomar la decisión sobre la realización de IVE y no se considera necesario la autorización por parte de los tutores responsables de la menor, ya que la toma de decisiones de la mujer frente a este tema hace parte de sus derechos sexuales y reproductivos de ella.

## Conclusiones

Los estudiantes encuestados de noveno semestre están de acuerdo con la despenalización y la realización de la Interrupción voluntaria del embarazo, sin embargo, consideran que las causales establecidas por la corte constitucional colombiana no deben limitarse a las tres ya conocidas, además la mayoría está de acuerdo en la partición del abordaje y manejo de la IVE durante su formación, a pesar que algunos tienen conflictos éticos y morales en este aspecto y son estos quienes podrían convertirse en objetores de conciencia o en un obstáculo para acceder a este derecho.

Al ser el estudiante el futuro médico general y el principal contacto con la población susceptible al requerimiento de la IVE, se deben fortalecer los conceptos brindados en la formación universitaria, en este caso de noveno semestre quienes cursan por Ginecología y Obstetricia, para evitar que el profesional de la salud se convierta en un

obstáculo para que las pacientes puedan acceder y ejercer sus derechos jurídicamente protegidos.

La norma que regula la Interrupción Voluntaria del Embarazo en Colombia muestra vacíos muy grandes en cuanto a criterios para la práctica de la IVE ya que deja a la deriva preguntas importantes sobre causales y despenalización asociadas a el riesgo en salud de la madre, el límite en las semanas de gestación adecuadas para el procedimiento y las malformaciones fetales, las cuales son fundamentales en la práctica clínica.

La mujer siendo objeto principal de los derechos sexuales y reproductivos, juega un papel importante en el proceso de la Interrupción Voluntaria del Embarazo desde la identificación de la causal hasta la realización del procedimiento, sin embargo, es necesaria la participación del equipo médico multidisciplinario en prevención del embarazo no deseado e información, asesoría y realización de la IVE.

## Aspectos éticos

De acuerdo con las normas éticas del consentimiento informado. Se informó cómo fueron seleccionados, los objetivos de la investigación, la participación voluntaria y las garantías de confidencialidad. Los autores no presentan conflictos de interés.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta algún conflicto de interés con este artículo.

## Referencias

1. Bergallo P, Jaramillo I, Vaggione J. El aborto en América latina, estrategias jurídicas para luchar por su legalización y enfrentar las resistencias conservadoras. Buenos Aires: Siglo XXI; 2018. Disponible en: <https://www.cmi.no/publications/file/6584-movimiento-transnacional-contr-el-derecho-al-pdf>
2. Jaramillo M, Espinosa L. Análisis de las causales del aborto en el ordenamiento jurídico colombiano. Medellín. 2019 [https://repository.eafit.edu.co/bitstream/handle/10784/15683/Mariana\\_JaramilloMuriel\\_Lau](https://repository.eafit.edu.co/bitstream/handle/10784/15683/Mariana_JaramilloMuriel_Lau)

- ra\_EspinosaContreras\_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
3. Córdoba P. ¿Legalización del aborto? Revista Semana. 2002. Disponible en: <https://www.semana.com/on-line/articulo/legalizacion-del-aborto/54945-3>
  4. Marván M, Cortes F, Álvarez A. Actitudes hacia la interrupción voluntaria del embarazo en jóvenes mexicanos, y su opinión acerca del aborto inseguro como problema de salud pública. *Cad. Saúde Pública*. 2018;34(10). Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018001005012](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001005012)
  5. Faundes. Misunderstandings about the effect of legalizing abortion. *An Fac med*. 2015;76(4):425-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v76n4/a14v76n4.pdf>
  6. Mier Corpas ED. Reflections and data on abortion in Colombia. *Criterio Jurídico*. 2014;14(2):65-84.
  7. Eileen AY, Dries-Daffner I, Garcia S. Abortion Opinion Research in Latin America and the Caribbean: A Review of the Literature. *Studies in Family Planning*. 2006;37(4): 225-240.
  8. Dalen A, Guzmán DE, Molano P. La regulación de la interrupción voluntaria del embarazo [en línea]. Bogotá: De justicia; 2013. Disponible en: [https://www.dejusticia.org/wp-content/uploads/2017/04/fi\\_name\\_recurso\\_339.pdf](https://www.dejusticia.org/wp-content/uploads/2017/04/fi_name_recurso_339.pdf)
  9. Huamani JC, Serruto A. Actitud hacia al aborto en estudiantes universitarios. *Rev Invest Psico*. 2017;20(2):363-376. <http://dx.doi.org/10.15381/rinvp.v20i2.1404>
  10. Estrada A. La actitud del individuo y su interacción con la sociedad, entrevista con la doctora. 2012;13(2). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num7/art75/#a>
  11. EcuRed. Concepto Opinión. 2018.
  12. Pérez J, Gardey A. Definición de opinión [en línea]. 2009. Disponible en: <https://definicion.de/opinion/>.
  13. González D, A Salinas. Los médicos en formación y el aborto: opinión de estudiantes de medicina en la Ciudad de México. *Cad Saúde Pública* [en línea]. 1997 jul.;13(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1997000200012>. [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1997000200012](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1997000200012)
  14. Seitel FP. Teoría y práctica de las Relaciones Públicas. Madrid: Perasans; 2002. Cap. 3, Opinión Pública. Disponible en: [http://biblio3.url.edu.gt/Libros/2011/teo\\_pra/3.pdf](http://biblio3.url.edu.gt/Libros/2011/teo_pra/3.pdf)
  15. Subasinghe AK, Deb S, Mazza D. Primary care providers' knowledge, attitudes and practices of medical abortion. *BMJ Sexual & Reproductive Health*. 2019. doi: 10.1136/bmjshr-2019-200487
  16. Gleeson R, Forde E, Bates E, Powell S, Eadon-Jones E, Draper H. Medical students' attitudes towards abortion: a UK study. *J Med Ethics*. 2008;34(11):783-787.
  17. Matthews G, Atrio J, Fletcher H, Medley N, Walker L, Benfield N. Abortion attitudes, training, and experience among medical students in Jamaica, West Indies. *Contracept Reprod Med*. 2020;5:4.
  18. Fonseca S, Costa RM, Soares L, Leal MdC, Aquino AML, Menezes, GMS. Legal abortion in Brazil: systematic review of the scientific production, 2008-2018. *Cadernos de Saúde Pública* [en línea]. 2020;36(Suppl.1).
  19. Brenes P, Robles R. Aborto terapéutico: conocimientos y actitudes de estudiantes universitarios/as de medicina y enfermería. Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio; 2009.
  20. Materna S, Elegida M. ABECÉ aborto contradicciones de la política pública. 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/abc-maternidad-elegida.pdf>.
  21. Ministerio de la Protección Social. Política Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. *Minist Prot Soc* [Internet]. 2003;1-68. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/DocumentosyPublicaciones/POLÍTICA NACIONALDE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA.pdf>
  22. Mózo BS. Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE) por Causal Violencia Sexual: estudio de un caso en la ciudad de Bogotá, Colombia. *J Chem Inf Model Grup Médico por el Derecho a Decidir - Colomb Red Glob Dr Choice* [Internet]. 2013;53(9):1689-99. Disponible en: [https://globaldoctorsforchoice.org/wp-content/uploads/GDC\\_CasoJulia-final1.pdf](https://globaldoctorsforchoice.org/wp-content/uploads/GDC_CasoJulia-final1.pdf).
  23. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet*. 2007;370(9595):1338-45.
  24. Prada E, Singh S, Remez L, Villarreal C. Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia: causas y consecuencias. Nueva York: Instituto Guttmacher; 2011.
  25. Quintero-Roa E, Ochoa-Vera ME. Conocimientos y actitudes de estudiantes de medicina ante el aborto inducido despenalizado. *Rev. salud pública*. 2015 nov.; 03;17(6):912-924. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642015000600008&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642015000600008&lng=en).

26. Maris S, Andrea C, Ester L, María D, Arévaio O, José J *et al.* Actitudes, conocimientos y prácticas de internos de medicina frente a la interrupción voluntaria del embarazo en Medellín, Colombia. *Rev médica Risaralda* [Internet]. 2019;25(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-06672019000200149&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672019000200149&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
27. Hernández LJ, Ríos S, Castro L, Pinilla Y, Chávez V, Zambrano JYP. Resumen revisión del plan curricular, los microcurrículos, las estrategias pedagógicas y el desarrollo de competencias en Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE) en cuatro facultades de Medicina. 2018;3(2):1-22. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
28. O'Grady K, Doran K, O'Tuathaigh CMP. Attitudes towards abortion in graduate and non-graduate entrants to medical school in Ireland. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2016;42(3):201-207.
29. González D, Salinas A. Los médicos en formación y el aborto: opinión de estudiantes de medicina en la Ciudad de México. *Cad. Saúde Pública*. 1997 jun.; 13(2). <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1997000200012>. [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1997000200012](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1997000200012)
30. Maldonado S. Manual práctico para el diseño de la Escala Likert. Madrid: Trillas; 2007.





## Incidencia y caracterización de la ictericia en neonatos $\geq$ 35 semanas en una unidad neonatal de cuarto nivel en bogotá, colombia durante los años 2018-2019

Claudia Alarcón A.<sup>a</sup> ■ Karín Angel H.<sup>b</sup> ■ Alejandra Blanco A.<sup>b</sup> ■ Juan Parra C.<sup>b</sup>

**Resumen:** Objetivo: determinar la incidencia de hospitalización por ictericia en neonatos  $\geq$  35 semanas y caracterizar su etiología por edad gestacional según sea hemolítica o no hemolítica en una unidad neonatal de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá durante los años 2018-2019, estableciendo una comparación con la evidencia científica actual a través de una revisión de la literatura.

**Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo con componente analítico utilizando la revisión de la base de datos Excel de la unidad neonatal durante el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2019. Se incluyeron para el estudio los pacientes  $\geq$  35 semanas que tenían como diagnóstico principal de ingreso a la unidad ictericia y contaban con los datos completos de historia clínica y se excluyeron los pacientes con diagnóstico de ictericia con edad gestacional  $<$ 35 semanas ya que ésta no era la causa de hospitalización principal, también se excluyeron aquellos pacientes que no tenían descrita la edad gestacional.

**Resultados:** durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019 se hospitalizaron un total de 1081 pacientes, de los cuales 305 corresponden a ictericia con una incidencia de hospitalización del 28,2 %. En todos los grupos de edad gestacional se encontró que la principal causa de hospitalización por ictericia fue de etiología no hemolítica, el grupo en el que más se evidenció la ictericia de etiología hemolítica fue en los neonatos a término temprano correspondiendo a un 59,6 %.

**Conclusiones:** la incidencia de hospitalización por ictericia durante los años 2018-2019 fue de 28,2 % y no hubo diferencia significativa entre los dos años. La ictericia de causa no hemolítica fue el motivo de hospitalización más frecuente (79,7 %).

---

**a** Médica y Cirujana Universidad Surcolombiana, Pediatra Universidad Militar Nueva Granada, Perinatóloga y Neonatóloga Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Docencia Universitaria Universidad Militar Nueva Granada, Profesor Titular. Pregrado y postgrado Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Correo: claudia.alarcon@unimilitar.edu.co

**b** Estudiantes Facultad de medicina IX semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Línea de profundización Urgencias en Pediatría.

**Palabras clave:** ictericia; ictericia neonatal; Hiperbilirrubinemia neonatal; incidencia; neonato; bilirrubina

## *Incidence and characterization of jaundice in neonates $\geq 35$ weeks in a fourth-tier neonatal unit in Bogota, Colombia from 2018 to 2019*

**Abstract:** Objective: To determine the incidence of hospitalization for jaundice in neonates  $\geq 35$  weeks and to characterize its etiology by gestational age as hemolytic or non-hemolytic in a fourth-tier neonatal unit in Bogota from 2018 to 2019, by establishing a comparison with current scientific evidence through a literature review.

**Methods:** A descriptive retrospective observational study with an analytical component was performed by reviewing the Excel database of the neonatal unit from January 2018 to December 2019.  $\geq 35$  week patients whose primary admission diagnosis to enter the unit was jaundice and who had complete medical records were included in the study, and patients diagnosed with jaundice in gestational age  $<35$  weeks were excluded as this was not the main cause for hospitalization, patients who did not have a recorded gestational age were also excluded.

**Results:** During the January 2018 to December 2019 period, a total of 1081 patients were hospitalized, 305 were jaundice patients with a 28.2 % hospitalization rate. The main cause of hospitalization for jaundice was non-hemolytic etiology in all the gestational age groups; the group in which jaundice with hemolytic etiology was most evident was in the early term neonates corresponding to 59.6 %.

**Conclusions:** The incidence of hospitalization for jaundice from 2018 to 2019 was 28.2 % and there was no significant difference between both years. Non-hemolytic jaundice was the most frequent reason for hospitalization (79.7 %).

**Keywords:** Bilirubin; incidence; jaundice; neonatal hyperbilirubinemia; neonatal jaundice; neonate.

## Introducción

La ictericia neonatal es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el aumento en el depósito de bilirrubina secundario a un desequilibrio entre la producción y eliminación de esta. Es una de las condiciones más comunes que requiere atención médica en la etapa neonatal, aproximadamente el 60 % de los recién nacidos a término y 80 % de los nacidos prematuros desarrollan ictericia en la primera semana de vida y cerca del 10 % de los bebés que reciben lactancia materna exclusiva pueden persistir ictericos hasta el final del primer mes de vida (1-3).

En la mayoría de los pacientes que cursan con esta condición, se ha encontrado que no hay ninguna enfermedad subyacente, por lo que se da el término “ictericia fisiológica” a la situación que se caracteriza por no tener repercusiones de importancia en el neonato así como por resolverse al cabo de pocas semanas; así mismo, existen causas patológicas de ictericia en el recién nacido que deben identificarse de manera oportuna para ofrecer el tratamiento adecuado y prevenir las complicaciones a largo plazo por sus efectos neurotóxicos (4).

Las causas patológicas de la ictericia se pueden dividir en dos grandes grupos: por causas hemolíticas y no hemolíticas. Entre las principales causas no hemolíticas se han descrito hemorragias con incremento de la producción de bilirrubina como el cefalohematoma, sangre digerida, policitemia, aumento de la circulación enterohepática, entre otras; mientras que las principales causas hemolíticas son incompatibilidad de factor Rh, ABO y grupos menores, defectos enzimáticos de los eritrocitos (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, piruvato cinasa, entre otras) y defectos estructurales de los eritrocitos como esferocitosis, eliptocitosis, entre otros. Otras causas debido a la disminución en la captación y conjugación hepática de la bilirrubina (Ejemplo: Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar) y debido a la disminución de la eliminación de la bilirrubina (ejemplo: sepsis, obstrucción biliar, problemas metabólicos, entre otros) han sido descritos (5).

En un estudio realizado durante los años 2011 y 2016, según Tzy-Chyi Yu y colaboradores, se

encontró que la prevalencia anual de ictericia fue de 29,6 a 31,7 %, de los cuales del 1,8 al 2,4 % correspondieron a ictericia de causas hemolíticas (6). A pesar de tener menor frecuencia, su presentación es más severa y puede generar más secuelas neurológicas a corto, mediano y largo plazo debido a que cursa con niveles más altos de bilirrubina indirecta que penetran a través de la barrera hematoencefálica, llevando a su acumulación en los ganglios basales, específicamente en el globo pálido, produciendo una tinción amarilla característica al examen patológico denominada kernicterus (7,8). Las manifestaciones clínicas agudas incluyen letargia, irritabilidad, alteraciones en el tono muscular, apnea y convulsiones, lo cual se conoce como encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda; algunas manifestaciones tardías incluyen parálisis cerebral atetoide, hipoacusia neurosensorial y alteraciones visuales y dentales (9).

Teniendo en cuenta que la ictericia es una de las primeras causas de hospitalización en la etapa neonatal y que cada vez se observa que la población que más frecuentemente se hospitaliza son los prematuros tardíos, los cuales, si su causa de hospitalización es ictericia, pueden presentar secuelas importantes debido a la inmadurez de la barrera hemato-encefálica. Se decide realizar este estudio con el objetivo de determinar la incidencia de hospitalización por ictericia y hacer análisis de la frecuencia de la presentación según la edad gestacional y la presencia de hemólisis en la unidad neonatal del Hospital Militar Central durante dos años, para conocer si hay relación con lo publicado en la literatura científica.

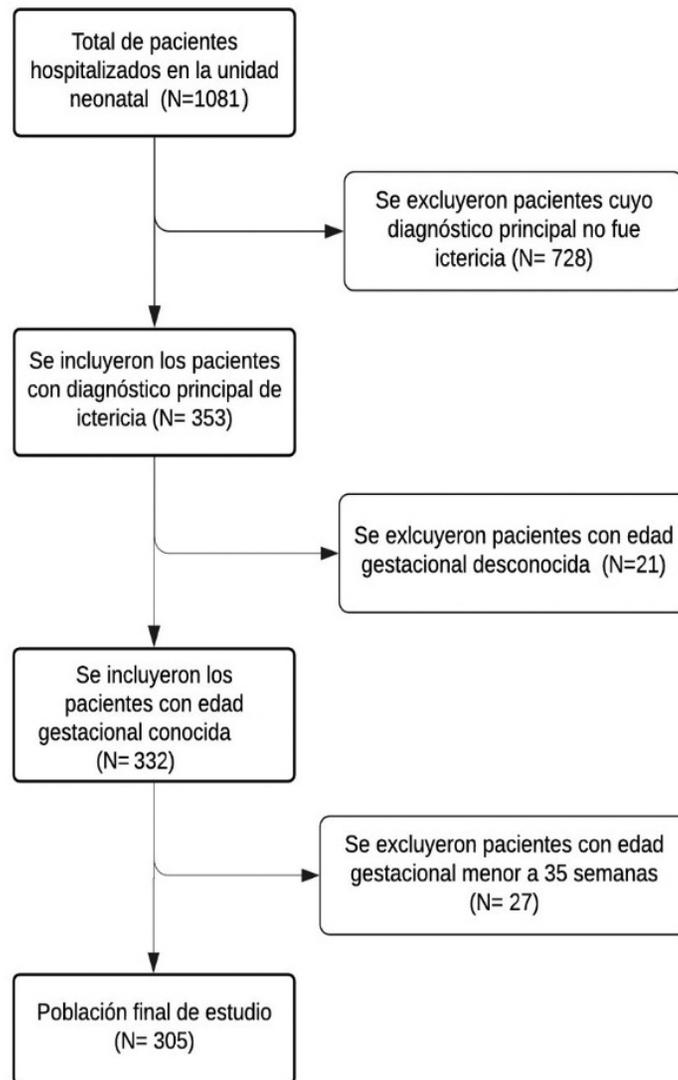
## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo con componente analítico utilizando la revisión de la base de datos Excel de la unidad neonatal durante un periodo de dos años, comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2019. Se incluyeron para el estudio los pacientes  $\geq 35$  semanas que tenían como diagnóstico principal ictericia y contaban con los datos completos de historia clínica. Se excluyeron los pacientes  $< 35$  semanas ya que el diagnóstico de ictericia no era la causa de

hospitalización principal en este grupo y aquellos pacientes que no tenían descrita la edad gestacional. Se caracterizaron tres grupos según edad gestacional: prematuros tardíos (35-36 6/7 semanas), a término temprano (37-38 6/7 semanas) y a término (39-41 6/7 semanas). Se realizó un análisis de la incidencia de hospitalización por ictericia, dividiéndolos en causas hemolíticas y no hemolíticas según grupos de edad gestacional. Se consideró como causa hemolítica aquellos pacientes que presentaban aumento de reticulocitos y anemia asociados a

la hiperbilirrubinemia. Se compararon los resultados con la evidencia actual a través de una revisión de la literatura, mediante una búsqueda en bases de datos virtuales, incluidas Pubmed/Medline, Embase y ClinicalKey, utilizando combinaciones de palabras clave como: ictericia, ictericia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, incidencia, neonato, bilirrubina; incluyendo artículos en inglés y español. Por último, se revisaron la guía de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la guía de la Academia Americana de Pediatría (AAP).

**Figura 1.** Flujograma selección de la población a estudio



Fuente: elaboración propia.

## Resultados

Durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019 se hospitalizaron un total de 1081 pacientes, de los cuales se identificaron 305 pacientes de edad gestacional  $\geq 35$  semanas con diagnóstico principal de ictericia, cuya incidencia fue del 28,2 % (Figura 1). Las características de los 305 pacientes con diagnóstico de ictericia se observan en la Tabla 1, donde se evidencia que el 79,7 % de los pacientes hospitalizados correspondieron a ictericia de causa no hemolítica y 20,3 % a hemolítica. En el año 2018 ingresaron 128 pacientes por ictericia

de los cuales 82 % fueron por causas no hemolíticas y el 18 % por causas hemolíticas. En el año 2019 ingresaron 177 pacientes por ictericia de los cuales 78 % se atribuyeron a causas no hemolíticas y 22 % a causas hemolíticas, en ambos años se evidenció una mayor hospitalización en los neonatos a término temprano. En todos los grupos de edad gestacional se encontró que fue más frecuente la hospitalización por ictericia de causa no hemolítica sin encontrar una diferencia significativa en ambos años, se observó que el 79,7 % de los neonatos hospitalizados presentaron ictericia por causa no hemolítica y el 20,3 % hemolítica (Tabla 2).

**Tabla 1.** Total de pacientes ingresados discriminados por año y causa de ictericia

Año	Total ingresos	Ingresos por ictericia (%)	No hemolítica (%)	Hemolítica (%)	P (IC)
2018	488	128 (26,2)	105 (82)	23 (18)	
2019	593	177 (29,8)	138 (78)	39 (22)	
Total	1081	305 (28,2)	243 (79,7)	62(20,3)	

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Causa de ictericia según grupo de edad gestacional por año de hospitalización

Edad gestacional	Año	Hemolítica (%)	No hemolítica (%)	Total (%)
35-36	2018	4 (11,4)	31 (88,6)	35 (11,5)
	2019	4 (14,3)	24 (85,7)	28 (9,2)
37-38	2018	10 (16,13)	52 (83,9)	62 (20,3)
	2019	27 (22,5)	93 (77,5)	120 (39,3)
$\geq 39$	2018	9 (29)	22 (71)	31 (10,2)
	2019	8 (27,6)	21 (72,4)	29 (9,5)
Total		62 (20,3)	243 (79,7)	305 (100)

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a los grupos por edad gestacional, se encontró que los neonatos de 37-38 semanas (a término temprano) fueron los que más se hospitalizaron por ictericia independiente de la

causa (59,7 %); sin embargo; llama la atención que el grupo que presentó mayor ictericia de etiología hemolítica fueron los neonatos a término ( $>39$  semanas) (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Causas de ictericia por grupos de edad gestacional (porcentaje respecto a edad gestacional)

Semanas de gestación	Hemolítica (%)	No hemolítica (%)	Total (%)
35-36	8 (12,7)	55 (87,3)	63 (20,7)
37-38	37 (20,3)	145 (79,7)	182 (59,7)
39	17 (28,3)	43 (71,7)	60 (19,7)
Total	62 (20,3)	243 (79,7)	305 (100)

Fuente: elaboración propia.

Edad gestacional	Hemolítica (%)	No hemolítica (%)	Total (%)
35-36	8 (2,6 %)	55 (18 %)	63 (20,7 %)
37-38	37 (12,1 %)	145 (47,5 %)	182 (59,7 %)
39	17 (5,6 %)	43 (14,1 %)	60 (19,7 %)
Total	62 (20,3 %)	243 (79,7 %)	305 (100 %)

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

Como se observó en los resultados de este estudio, la incidencia de hospitalización por ictericia de cualquier causa fue de 28,2 %, valor similar al encontrado en un estudio realizado en Estados Unidos entre 2011 y 2017 donde fue del 30,9 % (6). Sin embargo, en los demás estudios encontrados de diferentes países, se observó que la incidencia de hospitalización fue mucho menor. En Ghana se demostró que la incidencia de hospitalización entre 2015 y 2017 fue de 7,7 % (10); por su parte, Tajkia y colaboradores reportaron una incidencia de 6,8 % entre 2017 y 2018 en Bangladesh (11). Rehan Ali y colaboradores encontraron una incidencia de 11,3 % en 2009 en una unidad en Pakistán (12). En India se realizó un estudio por Baghel y colaboradores encontrando una incidencia de 6,12 % entre los años 2014 y 2015 (13). Por lo mencionado anteriormente, se puede evidenciar que existe una diferencia en la incidencia según la zona geográfica, siendo mayor en América que en Asia del sur y África. No obstante, se requiere profundizar en

estudios para establecer relación entre incidencia de ictericia y área geográfica.

En este estudio se observó que la causa de hospitalización más frecuente fue de etiología no hemolítica, al igual como se describe en un estudio realizado por Lee y colaboradores entre 1987 y 2002, hubo un total de 1.019.220 nacidos vivos, de los cuales 3,6 % presentaron ictericia de origen no hemolítico y 0,6 % ictericia de origen hemolítico (14). En Irán, Boskadabi y colaboradores encontraron mayor incidencia de ictericia de origen no hemolítico (70 %) que de origen hemolítico (30 %) (3). En la literatura mencionada, se observa que la ictericia de origen no hemolítico es mayor, sin embargo, en ninguno se realiza el cálculo de la razón entre la ictericia de origen no hemolítico y de origen hemolítico como se realiza en este estudio.

A diferencia del estudio de Tzy-Chyi Yu y colaboradores, que muestra que el grupo que más presenta ictericia son los prematuros menores a 35 semanas, en este estudio se identificó que el grupo de los a término temprano (37-38 semanas) fueron los que más se hospitalizaron por ictericia, incluso doblando su número en el año 2019 con respecto al 2018. Sin embargo en el presente estudio no se incluyeron prematuros menores a 35 semanas debido a que estos pacientes se les hace el diagnóstico de ictericia estando hospitalizados en la unidad por otra causa, siendo la causa de ictericia un diagnóstico secundario y que generalmente se diagnostica oportunamente por el grupo de médicos.

Llama la atención que los neonatos a término (> 39 semanas) son los que tienen mayor porcentaje de hospitalización por ictericia hemolítica (5,6 %) durante los 2 años, diferente a lo que se evidencia en el estudio realizado por Tzy-Chyi Yu en el cual se encontró un mayor porcentaje de ictericia hemolítica para los menores de 35 semanas (2,8 %), seguidos por los de 35-37 semanas con 2,3 % (6).

## Conclusiones

La ictericia neonatal es una de las causas más frecuentes de hospitalización en las unidades neonatales, es una patología de etiología y gravedad variable de carácter multifactorial. En los datos analizados de la unidad neonatal del Hospital

Militar Central durante los años 2018 y 2019, se encontró un total de 305 pacientes (128 en 2018 y 177 en 2019) con un incidencia de 28,2 %, la cual varía con respecto a las reportadas en la literatura revisada, observando menor incidencia en los países de Asia del sur y África con respecto a América. Se hace evidente el predominio de la ictericia no hemolítica sobre la hemolítica. En ambos tipos predomina la incidencia en los neonatos a término temprano, seguidos de los neonatos pretermino tardío; y los neonatos a término como el grupo con menor incidencia.

A pesar de la similitud de los datos analizados con aquellos encontrados en la literatura, se considera que los datos faltantes en la base de datos a la hora de seleccionar los pacientes pueden tener influencia en la razón entre la ictericia hemolítica y la no hemolítica. Por lo que se considera que para llegar a cifras más exactas se debe aumentar el tamaño de muestra.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta algún conflicto de interés con este artículo

## Referencias

1. Totapally BR, Torbati D. Neonatal jaundice. *NICE Qual Stand.* 2005;20(1):47-54.
2. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):558-68.
3. Boskabadi H, Maamouri G, Mafinejad S, Rezagholizadeh F. Clinical course and prognosis of hemolytic jaundice in neonates in North East of Iran. *Maced J Med Sci.* 2011;4(4):403-7.
4. Pinto I. Ictericia. *Asoc Española Pediatría.* 2010;26(1):1-8.
5. Martínez de la Barrera LI. Ictericia neonatal - hiperbilirrubinemia indirecta. *Soc Colomb Pediatría [Internet].* 2011;2:38-55. Available from: [http://www.neopuertomontt.com/USS/Pasada\\_Neonatologia/Modulos\\_Neonatologia/Modulo\\_Gastroenterologia/Ictericia\\_neonatal.pdf](http://www.neopuertomontt.com/USS/Pasada_Neonatologia/Modulos_Neonatologia/Modulo_Gastroenterologia/Ictericia_neonatal.pdf)
6. Yu TC, Nguyen C, Ruiz N, Zhou S, Zhang X, Böing EA, et al. Prevalence and burden of illness of treated hemolytic neonatal hyperbilirubinemia in a privately insured population in the United States. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-15.
7. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
8. Schwartz WM. Manual de pediatría clínica. 5th ed. Zorc JJ, Alpern ER, Schwartz WM, editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
9. González-Valcárcel Espinosa M, Raynero Mellado RC, Caballero Martín SM. Ictericia neonatal. *Pediatr Integr.* 2019;23(3):147-53.
10. Tette EMA, Nartey ET, Nuertey BD, Azusong EA, Akateba D, Yirifere J, et al. The pattern of neonatal admissions and mortality at a regional and district hospital in the Upper West Region of Ghana; a cross sectional study. *PLoS One [Internet].* 2020;15(5):1-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232406>
11. Sultana J, Nazme NI, Begum NNF. Patterns of Neonatal Admission and Outcome in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *J Armed Forces Med Coll Bangladesh.* 2019;13(2):49-53.
12. Ali SR, Ahmed S, Lohana H. Disease Patterns and Outcomes of Neonatal Admissions at a Secondary Care Hospital in Pakistan = يثي دحلج ئائتنلا و ضرمل ا طامنأ يف ني دق رمل ا ةدالول يف يونات يجرم يف شتسم يف ني دق رمل ا ةدالول. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):417-21.
13. Baghel B, Sahu A, Vishwanadham K. Pattern of Admission and Outcome of Neonates in a NICU of Tribal Region Bastar, India. *Int J Med Res Prof.* 2016;2(6):6-10.
14. Lee BK, Le Ray I, Sun JY, Wikman A, Reilly M, Johansson S. Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(12):1444-50.





# Caracterización del estado nutricional, valoración de la actividad física y presencia de síntomas gastrointestinales de un grupo de niños institucionalizados en San Francisco, Cundinamarca, en el segundo semestre del 2019

Fabio Rosas<sup>a</sup> ■ Natalia Romero<sup>a</sup> ■ Ingrid Hurtado<sup>a</sup> ■ Diana Romero<sup>a</sup> ■ Clara Benavides<sup>b</sup>

## Resumen:

**Introducción:** La obesidad y la desnutrición infantil son uno de los principales problemas de interés en salud pública en nuestro país. Estos están determinados por el tipo de alimentación, un estilo de vida sedentario y un inadecuado estado gastrointestinal, causando un IMC alterado, con la aparición de enfermedades crónicas de forma temprana, retraso en el desarrollo cognitivo e incluso la muerte (1-3). Estudiar estos determinantes permite implementar y fortalecer estrategias de promoción y prevención en salud, llevando a una mejoría en el crecimiento y desarrollo infantil.

**Objetivos:** Evaluar el estado nutricional, el patrón de actividad física acorde al estado nutricional, la frecuencia de consumo de diferentes grupos de alimentos y la presencia de síntomas gastrointestinales de niños entre 7-13 años, de un instituto en San Francisco, Cundinamarca en un periodo específico del 2019.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en una población de 40 niños entre los 7 y 13 años de una comunidad de una institución, donde se analizaron variables de tipo antropométrico, minuta alimentaria, hábitos de ejercicio y síntomas gastrointestinales. Los datos se analizaron en el programa Excel mediante tablas de frecuencia.

**Resultados:** Respecto al estado nutricional de la población, un 72,5 % de los niños se encuentran sin alteración nutricional y un 27,5 % con alguna alteración. Se evidenció una alimentación rica en grasas

- 
- a** Estudiantes de la Facultad de Medicina y Ciencias de la salud, Universidad Militar Nueva Granada.  
Correspondencia: clara.benavides@unimilitar.edu.co Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.ª n.º49-00. Bogotá, Colombia.
- c** Médico Docente Facultad de Medicina y Ciencias de la salud. Universidad Militar Nueva Granada.

saturadas y azúcares, con poco consumo de leguminosas y vísceras. Independientes del estado nutricional, los niños hacen alguna actividad física, sin embargo, está por debajo de las recomendaciones dadas por la oms. Hubo una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales, siendo mayor los síntomas asociados a estreñimiento.

**Conclusiones:** Es muy baja la prevalencia de alteraciones nutricionales en nuestra población, sin embargo, el patrón nutricional y de actividad física no cumple las recomendaciones descritas en la literatura lo cual va de la mano con alta prevalencia de síntomas gastrointestinales.

**Palabras clave:** desnutrición; obesidad; actividad física; trastornos gastrointestinales funcionales; medidas antropométricas

## *Characterization of nutritional status, assessment of physical activity, and presence of gastrointestinal symptoms in a group of institutionalized children in San Francisco, Cundinamarca, in the second half of 2019*

**Abstract:** Introduction: Child obesity and malnutrition are some of the main public health concerns in our country. They are caused by the type of diet, a sedentary lifestyle, and an inadequate gastrointestinal condition that lead to an altered BMI, early onset of chronic diseases, delayed cognitive development, and even death (1-3). Studying these determining factors allows implementing and strengthening strategies for health promotion and prevention, leading to an improvement in child growth and development.

**Objectives:** To evaluate the nutritional status, the pattern of physical activity based on the nutritional status, the frequency of consumption of different food groups and the presence of gastrointestinal symptoms in 7-13-year-old children of an institute in San Francisco, Cundinamarca in a specific period of 2019.

**Materials and methods:** A cross-sectional descriptive observational study was conducted in a population of 40 children aged 7 to 13 in a community institution, in which anthropometric variables, food guide, exercise habits and gastrointestinal symptoms were analyzed. The data were analyzed on Excel software using frequency tables.

**Results:** With regard to the nutritional status of the population, 72.5% of children have not experienced any nutritional alteration and 27.5% have experienced some alteration. A diet rich in saturated fats and sugars was observed, with little consumption of legumes and viscera. Regardless of their nutritional status, children perform some physical activity; it is, however, below the WHO recommendations. There was a high prevalence of gastrointestinal symptoms, and the symptoms associated with constipation were the highest.

**Conclusions:** The prevalence of nutritional alterations in our population is very low; however, the nutritional and physical activity pattern does not meet the recommendations described in the literature, which goes hand in hand with a high prevalence of gastrointestinal symptoms.

**Key words:** anthropometric measures; functional gastrointestinal disorders; malnutrition; obesity; physical activity

## Introducción

La obesidad y la desnutrición infantil son patologías dentro del espectro de la malnutrición, siendo uno de los principales problemas de interés en salud pública en nuestro país. Estos se encuentran determinados por el tipo de alimentación, un estilo de vida sedentario y un inadecuado estado gastrointestinal, entre otros factores, causando un IMC alterado con la posterior aparición de enfermedades crónicas en la adultez temprana (1-3). El estudio de estos determinantes permite implementar y fortalecer estrategias de promoción y prevención en salud, llevando a una mejora en el desarrollo y crecimiento óptimo de la población infantil (4,5).

Alrededor del 45 % de las muertes de menores de 5 años están relacionadas con la desnutrición; la mayoría registrada en países de medianos y bajos ingresos, y al mismo tiempo en dichos países está aumentando la tasa de sobrepeso y obesidad en la niñez, concepto definido como transición nutricional, el cual se desarrolla de manera concomitante o precedida por cambios demográficos y epidemiológicos, los cuales influyen sobre la dieta y los estilos de vida (6,7).

Colombia es un país que ha trabajado en políticas públicas, sociales y económicas de orden nacional y territorial para llevar seguridad alimentaria y nutricional, las cuales son evaluadas por la encuesta Nacional de Situación nutricional en Colombia (ENSIN). Según el último reporte de esta encuesta se evidencia que el 54,2 % de los colombianos presentan inseguridad alimentaria en el hogar, porcentaje que ha venido en descenso respecto a otras encuestas, sin embargo, persiste en 1 de cada 2 hogares por determinantes sociales y económicos que impiden el logro del derecho a la alimentación (8).

La obesidad es un problema urgente de salud pública a nivel mundial, con cifras estadísticas que muestran un aumento en su prevalencia. Se ha visto que cuando el peso es 30,40 % mayor del promedio, se presenta un 50 % más de mortalidad (9). En Colombia la prevalencia de exceso de peso actual en menores de 18 años es de 17,5 %, que se traduce en alrededor de 2,7 millones de afectados

(10). Son diversos los factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta enfermedad, de los cuales destaca el entorno familiar y social, una predisposición genética, un estilo de vida sedentario, una dieta mal balanceada y un patrón de actividad física reducido, generando una predisposición al desarrollo de enfermedades crónicas y aumento de la morbimortalidad (11).

Se ha reportado una alta prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales en niños de edad escolar, descritos como manifestaciones gastrointestinales crónicas y recurrentes, transitorias y autolimitadas que no pueden ser explicados por una causa orgánica, y que están asociados a factores fisiológicos, genéticos, psíquicos, sociales y dietarios, reflejándose en una calidad de vida baja, altos niveles de ansiedad, depresión, bajo rendimiento escolar, con una alta asociación a la posterior aparición de enfermedades intestinales inflamatorias y parasitismo intestinal, lo que las convierte en patologías relevantes (12,13). Tienen un porcentaje de aparición alrededor de un 50 % en la población pediátrica, convirtiéndolos en uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica diaria (2-4%). Estas condiciones son clasificadas bajo los criterios de ROMA IV que dividen estos trastornos en 3 grupos para escolares y adolescentes (14,15).

En Colombia no existen datos epidemiológicos exactos para estos trastornos; se ha visto un aumento en el síndrome de intestino irritable y el estreñimiento crónico funcional, este último con un aumento del 5 al 14%, pasando de ocupar el séptimo lugar en la consulta, al segundo lugar (15).

En el contexto de la salud pública y teniendo en cuenta los diferentes determinantes implicados en el estado nutricional, el riesgo de desarrollar una malnutrición debería ser una preocupación prioritaria, dado que la infancia es la época en la cual se adquieren los hábitos que van a definir e influir en el estilo de vida del futuro adulto y, por consiguiente, es importante implementar estrategias que influyan en los diferentes determinantes, para así generar un desarrollo y crecimiento adecuado de los niños, con influencia en su estilo de vida a largo plazo (16).

## Materiales y métodos

Se tomó como muestra un total de 40 niños (hombres) entre los 7-13 años, institucionalizados en un instituto del municipio de San Francisco, Cundinamarca. Previamente se explicó las conductas a realizar a cada niño y posteriormente se procedió con la firma del consentimiento informado.

Se realizó una base de datos en el programa de Excel que incluye el nombre, edad, identificación, fecha de nacimiento, fecha de ingreso a la institución y los datos obtenidos de las variables a analizar

A cada niño se le realizó la toma del peso, talla, se calculó el IMC y los percentiles de talla/edad, IMC/edad, establecidos según las recomendaciones de la resolución 2165 del 2016 (17), teniendo en cuenta el rango de edad en la muestra analizada. Los datos obtenidos se tabularon en tablas de frecuencia en el programa de Excel.

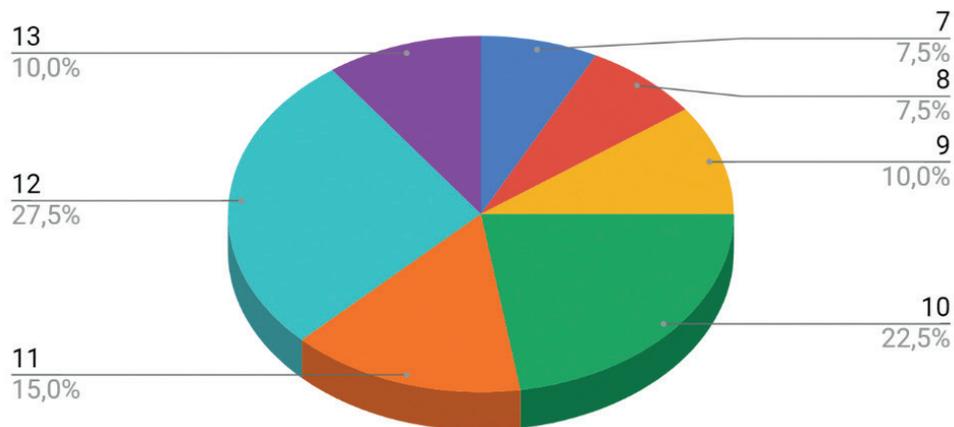
Se aplicó a cada niño una encuesta desarrollada por la Universidad de Campiñas (Perú) sobre el patrón de actividad física semanal. Se analizó el tipo de actividad física, los días a la semana y minutos por día dedicados a la actividad física moderada y vigorosa. Los datos se registraron en tablas de frecuencia en el programa de Excel, teniendo en cuenta el número de niños que respondieron cada pregunta con determinada opción.

Se tomó la minuta alimentaria de la sede correspondiente a 4 semanas. Se distribuyeron los alimentos en grupos alimentarios, posteriormente los datos fueron tabulados en tablas de Excel según la frecuencia de consumo por semana de cada grupo.

Se realizó a cada niño una encuesta de los síntomas sugestivos de síndrome de intestino irritable (SII) y estreñimiento. Los datos obtenidos fueron representados en tablas de frecuencia en el programa de Excel y analizados.

## Resultados

**Figura 1.** Distribución de la edad en número de años cumplidos



Fuente: elaboración propia

La población evaluada corresponde a un 100% de hombres, por ser una institución exclusiva para menores de dicho género. Estos se encuentran en dos etapas de la vida y corresponden en mayor número a escolares entre los 7 y 12 años, los cuales constituyen un 90% del total de la población y adolescentes con una edad de 13 años, siendo tan solo un 10%. La mayoría de los niños tenían 12 años (27,5 %) al momento de la valoración.

**Tabla 1.** Indicador antropométrico

IMC/ Edad		
Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Normal	29	72,5 %
Delgadez	3	7,5 %
Riesgo de delgadez	3	7,5 %
Obesidad	0	0%
Sobrepeso	5	12,5%
Total	40	100%

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Indicador antropométrico

Talla/ Edad		
Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Normal	34	85%
Riesgo retraso en talla	4	10%
Talla baja para la edad	2	5%
Total	40	100%

Fuente: elaboración propia

Teniendo en cuenta el indicador IMC/E, se encontró que el 72,5 % se encuentran sin alteraciones nutricionales y ninguno de los niños presentaba obesidad. Sin embargo 12,5% tenían sobrepeso, un 7,5 % tenían riesgo de delgadez y un 7,5 tenían delgadez para un total de 27,5 % de niños con alguna alteración nutricional.

Respecto al indicador talla/edad, el 85 % de los niños se encontraban dentro de la normalidad, 10% de los niños presentan riesgo de retraso en la talla y 2 de los 40 niños presentan talla baja para la edad, para un total de 15 % con alteración en este indicador.

**Tabla 3.** Distribución por frecuencia (número de veces que consumen a la semana) de consumo semanal de los grupos de alimentos

G. Alimento	Semana 1	Semana 2	Semana 3	semana 4	Total
Leguminosas	2	1	1	0	4
Grasas	26	26	21	1	74
Lácteos	14	14	15	15	58
Cereales	27	30	24	23	104
Tubérculos	16	15	14	24	69
Verduras	13	14	14	11	52
Azúcar	23	21	21	19	84
Jugo	16	15	16	14	61
Porción frutas	8	8	8	7	31
Proteína animal	21	22	24	23	90

Fuente: elaboración propia.

Al analizar la frecuencia de consumo de los diferentes alimentos por grupos alimentarios, se encontró que el grupo de cereales fue el de mayor

frecuencia promedio de consumo veces por semana, seguido del grupo de proteína de tipo animal. Llama la atención el alto consumo de azúcares y grasas.

**Tabla 4.** Distribución por frecuencia del tipo de actividad física según el estado nutricional

Tipo de actividad física							
E Nutricional	Un deporte en específico	Trabajar	Algún tipo Ejercicio, tareas domésticas	Recreación pasiva	Ninguna	NS/NR*	Total
Sobrepeso	1	0	4	0	0	0	5
Delgadez	0	0	2	1	0	0	3
Riesgo de delgadez	0	0	3	0	0	0	3
Adecuado para la edad	6	0	19	2	1	1	29
Obesidad	0	0	0	0	0	0	0
Total	7	0	28	3	1	1	40

\* NS/NR: No sabe no responde

Fuente: elaboración propia.

Respecto al tipo de actividad física, encontramos que la mayoría realiza algún tipo de ejercicio o tarea doméstica, con una baja prevalencia de niños que realizan algún deporte específico. De los 5 niños con sobrepeso, se encontró que 1 realiza algún

deporte específico, 4 realiza algún tipo de ejercicio o tarea doméstica.

Para los grupos de delgadez y riesgo de delgadez la mayoría realiza algún ejercicio o tarea doméstica; de estos, ninguno manifestó realizar un deporte específico.

**Tabla 5.** Distribución por frecuencia de número de días dedicados a la actividad física moderada por semana según el estado nutricional

Días/ semana de actividad física moderada						
E Nutricional	Ninguna	2-3	4-5	Más de 5	NS/NR*	Total
Sobrepeso	0	3	0	2	0	5
Delgadez	0	3	0	0	0	3
Riesgo de delgadez	0	2	0	1	0	3
Adecuado para la edad	2	13	5	8	1	29
Obesidad	0	0	0	0	0	0
Total	2	21	5	11	1	40

\* NS/NR: No sabe no responde

Fuente: elaboración propia.

Para los diferentes grupos de estado nutricional, la mayoría dedica de 2-3 días por semana a la actividad física moderada. Sin embargo, 2 de 5 niños del grupo de sobrepeso dedican más de 5 días por semana y 8 de 29 niños del grupo de

adecuado para la edad, también dedican más de 5 días por semana. Para los grupos de delgadez y riesgo de delgadez vemos que dedican en su mayoría 2-3 días a la semana a la actividad física moderada.

**Tabla 6.** Distribución por frecuencia de minutos dedicados al día a la actividad física moderada según el estado nutricional

Minutos/día dedicados a la actividad física moderada						
E Nutricional	<10 minutos	10-30	30-40	Más de 40	NS/NR*	Total
Sobrepeso	0	3	0	2	0	5
Delgadez	1	1	1	0	0	3
Riesgo de delgadez	1	1	0	1	0	3
Adecuado para la edad	1	13	8	6	1	29
Obesidad	0	0	0	0	0	0
Total	3	18	9	9	1	40

\* NS/NR: No sabe no responde

Fuente: elaboración propia.

Para el grupo de sobrepeso y adecuado para la edad la mayoría dedica de 10-30 minutos. Para el grupo de riesgo de delgadez y delgadez no hubo

moda estadística, con una duración de tiempo promedio que va desde < 10 minutos hasta los 30 minutos.

**Tabla 7.** Distribución por frecuencia de días dedicados a la actividad física vigorosa según el estado nutricional

Días/ semana de actividad física vigorosa						
E Nutricional	Ninguna	2-3	4-5	Más de 5	NS/NR*	total
Sobrepeso	1	2	0	2	0	5
Delgadez	1	2	0	0	0	3
Riesgo de delgadez	0	2	1	0	0	3
Adecuado para la edad	4	20	2	2	1	29
Obesidad	0	0	0	0	0	0
Total	6	26	3	4	1	40

\* NS/NR: No sabe no responde

Fuente: elaboración propia.

Para los grupos de delgadez, riesgo de delgadez y adecuado para la edad, la mayoría dedica de 2-3 días por semana. En el grupo de sobrepeso no

hubo moda estadística, sin embargo, 2 de 5 niños dedican 2-3 días por semana, y otros 2 de 5 niños dedican más de 5 días a la semana.

**Tabla 8.** Distribución por frecuencia de minutos dedicados al día a la actividad física vigorosa según el estado nutricional

Minutos/ día, dedicados a la actividad física vigorosa						
E Nutricional	< 10 minutos	10-30	30-40	Más de 40	NS/NR*	Total
Sobrepeso	1	3	1	0	0	5
Delgadez	2	1	0	0	0	3
Riesgo de delgadez	1	2	0	0	0	3
Adecuado para la edad	11	13	2	2	1	29
Obesidad	0	0	0	0	0	0
Total	15	19	3	2	1	40

\* NS/NR: No sabe no responde  
Fuente: elaboración propia.

Para los grupos de sobrepeso, riesgo de delgadez y adecuado para la edad, la mayoría dedica de 10-30 minutos, sin embargo, un alto porcentaje de niños

del grupo de adecuado para la edad gestacional dedica < 10 minutos. Respecto al grupo de delgadez, llama la atención que la mayoría dedica < 10 minutos.

**Tabla 9.** Síntomas asociados al dolor abdominal sugestivos de intestino irritable

Síntomas	Si		No	
	Fc absoluta	Fc relativa %	Fc Absoluta	Fc relativa %
Dolor asociado a la deposición	4	10	36	90
Dolor asociado a cambios en la frecuencia de defecación	9	22,5	31	77,5
Dolor asociado a cambios en la apariencia de las heces	7	17,5	33	82,5

Fuente: elaboración propia.

El 22,5% del total de los encuestados presenta dolor asociado a cambios en la frecuencia de defecación, seguido en frecuencia por el dolor asociado

al cambio en la apariencia de las heces y por último el dolor asociado a la deposición.

**Tablas 10.** Frecuencia de deposiciones por semana

Cantidad de niños	N.º de días / semana						
	1	2	3	4	5	6	7
N.º Niños	1	0	1	2	0	2	34
% de niños	2,5	0	2,5	5	0	5	85

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 11.** Síntomas sugestivos de estreñimiento

Síntomas asociados al estreñimiento	Si		No	
	frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Episodios de encopresis	9	22,5	31	77,5
Episodios de impactación fecal	1	2,5	39	97,5
Dolor al hacer deposición	5	12,5	35	87,5
Sensación de evacuación incompleta	13	32,5	27	67,5
Uso de maniobra manuales para defecar	2	5	38	95

Fuente: elaboración propia.

Respecto a la frecuencia de deposiciones por semana (Tabla 10), encontramos que la mayoría de los niños presenta una frecuencia de deposición de 7 veces por semana (82,5%). Solo 1 niño de los 40 presentó realizar menos de 2 deposiciones por semana y el 12,5 % de los niños hacen entre 3 a 6 veces por semana.

Respecto a los síntomas asociados al estreñimiento (Tabla 11), encontramos que “sensación de evacuación incompleta” (32,5 %) fue el síntoma más asociado por los niños, seguido de “episodios de encopresis” (22,5 %), seguido de “dolor al hacer deposición” (12,5 %). El menos frecuente fue “episodios de impactación fecal” (2,5 %).

## Discusión

El desarrollo infantil adecuado es un indicador importante del progreso de un país. Este permite superar la desigualdad económica y social, así como generar una población óptima para competir en un mundo globalizado. Existen múltiples determinantes de este como son los evaluados en el presente trabajo, de ahí que exista una relevancia importante para su estudio, dado que nos permite como profesionales de la salud, desde la parte de la salud pública, implementar estrategias de promoción y prevención que mejoren el desarrollo infantil.

En nuestro estudio encontramos que un 72,5 % de los evaluados se encuentran sin alteración nutricionales, con un bajo porcentaje de niños con riesgo nutricional, lo cual es importante resaltar

según los resultados de la encuesta ENSIN 2015, en la cual se ha visto una tendencia notable en el aumento del exceso de peso tanto en la población escolar como adolescente (19).

El Ministerio de salud en conjunto con el ICBF crearon unos manuales de alimentación, donde se encuentran diferentes recomendaciones para el consumo de cada uno de los grupos alimentarios. Llama la atención en nuestro estudio el alto consumo de grasas en su mayoría de tipo saturada, teniendo en cuenta que la proteína animal también aporta este tipo de grasa, así como el consumo de azúcar con “calorías vacías”, dado que no aportan ningún nutriente y contienen alto contenido de sodio, grasas saturadas y azúcar, que favorecen la aparición de sobrepeso y obesidad, enfermedades crónicas y caries dental, así como un desplazamiento del consumo de otros alimentos más saludables. El grupo de frutas y verduras, si bien muestran una frecuencia de consumo menor respecto a los otros grupos alimentarios, cumplen las recomendaciones indicadas de 3 frutas y 2 verduras por día. La literatura recomienda un consumo de 1 vez a la semana de vísceras (pulmón, bofe, pajarilla o bazo, hígado y corazón, entre otras) para la prevención de anemia (18). En nuestro grupo poblacional hubo cumplimiento de la frecuencia con la cual se debe consumir, no se encontró una gran variedad en las vísceras consumidas.

Una limitación presente en este estudio es el análisis sólo de la frecuencia de consumo de los alimentos por semana, sin evaluarse la cantidad por porción al día, los alimentos rechazados y el

horario, lo cual da una aproximación muy subjetiva de los hábitos dietarios de los niños, lo que implica que se debería hacer a futuro un estudio que evalúe estos parámetros, para un óptimo cumplimiento de los requerimientos diarios.

Las recomendaciones de la OMS respecto a la frecuencia y tipo de actividad física que deben realizar los niños de 5 a 17 años es de 60 minutos diarios de actividad física moderada o vigorosa. Para los niños y jóvenes, la actividad física consiste en juegos, deportes, desplazamientos, tareas, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados, en el contexto de la familia, la escuela y las actividades comunitarias (20). En nuestro grupo de estudio se encontró que la mayoría de niños independiente de su estado nutricional realizaba algún tipo de actividad física recomendada por la OMS, sin embargo, vemos que en los resultados obtenidos respecto a la frecuencia y la duración de actividad física tanto moderada como vigorosa, se encuentran por debajo de las recomendaciones de la organización mundial de la salud, siendo la dedicación en minutos para la actividad vigorosa mucho menor en comparación con la moderada.

Al analizar el grupo en sobrepeso encontramos una heterogeneidad en el patrón de actividad física, unos quienes no cumplían la recomendación de actividad física diaria y otro grupo que, si la cumple; esto tanto para la actividad física moderada y vigorosa. Sin embargo, cabe aclarar que, respecto al tiempo, el 40 % de los niños realizaban más de 40 minutos por día de actividad moderada pero no de actividad física vigorosa. Esto nos lleva a pensar que, probablemente los niños comenzaron a realizar actividad física al ingresar a la institución, o que su exceso de peso está dado por otros factores de riesgo, como es el tiempo dedicado a actividades sedentarias, enfermedades metabólicas, dieta, entre otros (9).

Llama la atención que los niños que se encontraban en los grupos de delgadez y riesgo de delgadez presentaban un patrón de actividad física característico de ejercicios que demandaban poco consumo de energía, así como un tiempo promedio de dedicación a la actividad moderada y vigorosa bajo, lo que nos lleva a pensar que probablemente

su condición está explicada por otros determinantes como enfermedades metabólicas, o una alimentación poco balanceada previo a su ingreso a la institución.

Si bien en nuestro estudio no se buscaba realizar diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales, el objetivo si fue evaluar la presencia de síntomas asociados a estos trastornos con el fin de tener una sospecha diagnóstica. Detectar la presencia de síntomas de SII en nuestra población es de gran importancia por las múltiples discapacidades que ocasiona, como son, el bajo rendimiento escolar, problemas de sueño, interacción social y del estado de ánimo, así como una susceptibilidad 4 veces mayor de enfermedad celíaca y una alta asociación con parasitosis intestinal en países en desarrollo como el nuestro (21,22).

Encontramos un alto porcentaje de niños con síntomas de SII, teniendo en cuenta que la prevalencia descrita en la literatura para Colombia es alrededor del 4 %. De igual forma está descrito mayor prevalencia en la población de ingresos altos respecto a la de bajos ingresos, lo que es inequitable con nuestros resultados al ser nuestra muestra una población de bajos ingresos (12,22).

El estreñimiento depende tanto de la frecuencia de deposición por semana como de los síntomas asociados, si bien nuestra población en su mayoría presenta un adecuado hábito intestinal siendo a partir de los 4 años similar al de un adulto de 3 veces al día hasta 3 veces por semana, no fue así para los otros síntomas evaluados (23), pues la prevalencia de los síntomas se ubica por encima de la prevalencia a nivel mundial de estreñimiento correspondiente a 29,6 %, implicando a futuro realizar el diagnóstico siguiendo las recomendaciones descritas en la literatura para esta enfermedad en nuestra población (24).

Dentro de las limitaciones al analizar estas variables encontramos que al ser trastornos cuyo diagnóstico es solamente clínico, puede haber una inadecuada interpretación de los síntomas de los niños al momento de la aplicación de la encuesta. Se estima que alrededor del 49% de los niños cumplen con los criterios de Roma IV, sin embargo, es requerido un seguimiento mensual y tener un enfoque personalizado que incluya indagación

de los factores de riesgo, examen físico detallado, determinantes que fueron limitantes a la hora de estudiar nuestra población por el corto tiempo y la imposibilidad de hacer seguimiento (25).

## Recomendaciones

Los autores no consideran hacer ninguna recomendación.

## Agradecimientos

Agradecimiento a los estudiantes Angy Paola Cabrera Tobón y Miller Martínez Jiménez por su colaboración en la recolección y tabulación de datos, así como al grupo de Voluntariado del Consultorio de Atención Primaria en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta algún conflicto de interés con este artículo.

## Referencias

1. Wisbaum W. La desnutrición infantil [Internet]. España: UNICEF; 2011. Disponible en: <https://www.unicef.es/sites/unicef.es/files/Dossierdesnutricion.pdf>.
2. OMS. Establecimiento de áreas de acción prioritarias para la prevención de la obesidad infantil [en línea]. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/tools/es/>.
3. Sichacá Ávila G, Ardila Palacios VA. Desnutrición aguda moderada y severa en menores de cinco años [Internet]. Colombia: Inst Nac salud; 2017. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRODesnutricionenmenores de cinco años. pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRODesnutricionenmenores%20de%20cinco%20años.pdf).
4. Nilesh M, Mehta M. Defining Pediatric Malnutrition: a Paradigm Shift toward Etiology-Related Definitions. *Parenter Enter Nutr*. 2013;37(4):460-81.
5. OMS. La alimentación del lactante y del niño pequeño [en línea]. Ginebra: Biblioteca Sede OPS; 2010. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44310/9789275330944\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44310/9789275330944_spa.pdf?sequence=1).
6. World Health Organization [en línea]. Ginebra: OMS; 2020. Malnutrición p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>.
7. Herrán O. La transición alimentaria y el exceso de peso en adultos evaluados con base en la Encuesta de la Situación Nutricional en Colombia, 2010. *Biomédica*. 2016;36(0):109-20.
8. Ministerio de la protección social República de Colombia INDS. Encuesta nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015 [en línea]. Colombia: Editorial Universidad Nacional; 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ensin-colombia-2018.pdf>.
9. Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención. Guía de atención de la obesidad [en línea]. Colombia: Ministerio de salud; 2015. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/15Atencion de la Obesidad.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/15Atencion%20de%20la%20Obesidad.pdf).
10. Vallejo Figueroa P. Obesidad infantil: una amenaza silenciosa [en línea]. Colombia: Ministerio de Salud; 2019. Disponible en : [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/resumen-politica-obesidad-infantil-amenaza-silenciosa. pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/resumen-politica-obesidad-infantil-amenaza-silenciosa.pdf).
11. Hawley J. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(0):383-93.
12. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2016 may.;150(6):1456-1468.
13. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, *et al*. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244-52.
14. Saps M. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Colombian School Children. *J Pediatr*. 2014;164(3):542-5.
15. Daza W. Trastornos gastrointestinales funcionales en pediatría. *Precop SCP*. 2016;9(1):44-60.
16. García MI. Desnutrición ¿Por que existe? *Anales Venez Nutri* [en línea]. 2005;18(1). Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-07522005000100013](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522005000100013).
17. Ricardo J. Resolución No. 2165 de 2016 [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud; 2016. Disponible en:

- [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolucion\\_2465\\_de\\_2016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion_2465_de_2016.pdf).
18. Bohorquez J. Plato Saludable de la Familia Colombiana [Internet]. Colombia: ICBF; 2015 Disponible en: [https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/manual\\_facilitadores\\_gaba\\_0.pdf](https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/manual_facilitadores_gaba_0.pdf)
  19. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015. ICBF. 2015;(1):5-17.
  20. OMS. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud [Internet]. Suiza: Biblioteca de la OMS; 2010. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977\\_spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977_spa.pdf).
  21. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 jun. 7;24(21):2211-35.
  22. Kridler J, Kamat D. Irritable Bowel Syndrome: a Review for General Pediatricians. *Pediatr Ann* [Internet]. 2016 ene. 1;45(1):e30-3.
  23. Madani S, Tsang L, Kamat D. Constipation in Children: A Practical Review. *Pediatr Ann*. 2016 may. 1;45(5):189-96.
  24. Colombo J. Constipation and Encopresis in Childhood. *Pediatr Rev*. 2015;36(9):392-402.
  25. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, *et al*. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 feb.;58(2):265-81.



# Prevalencia de bacterias y hongos en superficies de vehículos de transporte público masivo de Bogotá, D. C., Abril-junio del 2019

Juan Pablo Pineda Sanabria<sup>a</sup> ■ Andrea del Pilar Álvarez Sánchez<sup>a</sup> ■ Yuri Valeria Alzate Cuevas<sup>a</sup> ■ Juan José González González<sup>a</sup> ■ Iván Alberto Méndez Rodríguez<sup>b</sup>

## Resumen:

**Objetivos:** Aislar e identificar bacterias y hongos presentes en la superficie de las barandas de los buses del sistema de transporte público masivo de la ciudad de Bogotá D. C., Colombia, y determinar su perfil de resistencia a los antimicrobianos. *Materiales y métodos:* Se tomaron las muestras por medio del hisopado de la superficie de las barandas, procediendo a la caracterización de las muestras empleando la tinción de Gram y pruebas bioquímicas para su posterior identificación usando la base de datos GIDEON y finalmente determinar su perfil de resistencia antimicrobiana con la técnica de difusión en disco; los hongos recolectados fueron identificados con base en sus características macro y microscópicas, comparándolas con el contenido de la base de datos DoctorFungus. *Resultados:* En total se recolectaron 48 muestras, identificando en ellas 64 bacterias, 21 hongos filamentosos, y 14 hongos levaduriformes; entre ellos: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., y *Hortaea* spp.; 32,8 % de las bacterias fueron resistentes al menos a uno de los antibióticos evaluados. *Conclusiones:* Si bien la mayoría de los hallazgos fueron microbiota normal de piel (que era lo esperado), también se identificaron microorganismos potencialmente patógenos, que en el caso de las bacterias tenían perfiles de resistencia relevantes.

**Palabras clave:** microbiota; bacterias; hongos; transporte; farmacorresistencia microbiana; salud pública

- 
- a** Estudiantes de la Facultad de Medicina, IX semestre. Universidad Militar Nueva Granada.
- b** M. Sc., Docente Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias. Universidad Militar Nueva Granada. Correspondencia: Juan Pablo Pineda Sanabria, est.juan.pineda@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.a n.o 49-00. Bogotá, Colombia.

## *Prevalence of bacteria and fungi on surfaces of mass public transport vehicles in Bogota, april-june 2019*

### **Abstract:**

**Objectives:** To isolate and identify bacteria and fungi present on the surface of bus railings of the mass public transport system of Bogota, Colombia, and determine their antimicrobial resistance profile. *Materials and methods:* The samples were taken by means of swabs on the railing surfaces. The samples were characterized using Gram staining and biochemical tests for further identification using the GIDEON database and finally determining their antimicrobial resistance profile using the disk diffusion technique. The fungi collected were identified based on their macro and microscopic characteristics, comparing them with the contents of the DoctorFungus database. *Results:* A total of 48 samples were collected, identifying 64 bacteria, 21 filamentous fungi, and 14 levaduriform fungi, including: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., and *Hortaea* spp.; 32.8 % of the bacteria were resistant to at least one of the antibiotics evaluated. *Conclusions:* While most of the findings were normal skin microbiota (as expected), potentially pathogenic microorganisms were also identified, which in the case of bacteria had relevant resistance profiles.

**Key words:** Bacteria; fungi; microbiota; microbial drug resistance; public health; transport

## Introducción

Los fómites son objetos inanimados contaminados con agentes infecciosos que permiten su transmisión indirecta de persona-a-persona (1-3). La mayoría de la microbiota cutánea tiene un bajo potencial patógeno, sin embargo, existe la posibilidad de que microorganismos como *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Rhodotorula mucilaginosa*, o *Clavispora lusitaniae* estén presentes, se transmitan por medio de fómites a otros individuos y sean causantes de enfermedad (1,4-6).

El sistema de transporte público masivo de la ciudad de Bogotá, Colombia moviliza diariamente más de 3.400.000 usuarios, lo que representa aproximadamente el 45 % de la población de esta ciudad (datos previos a la pandemia por SARS-COV-2) (7), cuya interacción con las superficies de los buses contribuye fuertemente a la diseminación de microorganismos potencialmente patógenos. Según el sitio web oficial del sistema, el aseo y la desinfección de los buses se realizan a diario, y cada 3 meses se fumigan para el control de plagas (7).

Este estudio tiene como objetivo aislar e identificar bacterias y hongos presentes en la superficie de las barandas de los buses del sistema de transporte público masivo de la ciudad de Bogotá entre abril y junio del año 2019, así como determinar su perfil de resistencia antimicrobiana.

## Materiales y métodos

### Recolección de muestras

Utilizando el software SurveyMonkey® se determinó que 66 vehículos eran una muestra significativa al momento del diseño de la investigación (8). Las muestras se tomaron por medio del hisopado de la superficie de las barandas superiores de buses del sistema de transporte público de Bogotá (previa autorización del sistema). Se tomaron 3 muestras por vehículo de manera aleatoria por conveniencia entre lunes y viernes (mayor flujo de personas), (7) y entre las 12:00 y las 18:00 horas (según

disponibilidad horaria de los investigadores) de los meses de abril, mayo, junio y julio del año 2019; estas fueron transportadas en agar Cary-Blair, refrigeradas para su procesamiento en menos de sesenta minutos (9,10). La primera muestra de cada vehículo fue procesada para la identificación de bacterias, la segunda para identificación de hongos filamentosos y la última para hongos levaduriformes.

Las muestras fueron tomadas en zonas de la ciudad desde las cuales se garantizaba la llegada al laboratorio en el tiempo establecido, con el objetivo de conservar la integridad de la muestra y permitiendo así una reproducibilidad fidedigna de la realidad. Cabe resaltar que el sistema de transporte público de la ciudad está interconectado de modo que los usuarios pueden realizar trasbordos entre distintos vehículos y estaciones (7), lo que favorece la unificación de la microbiota en todas las zonas de la ciudad, minimizando la heterogeneidad en las muestras.

### Análisis microbiológico

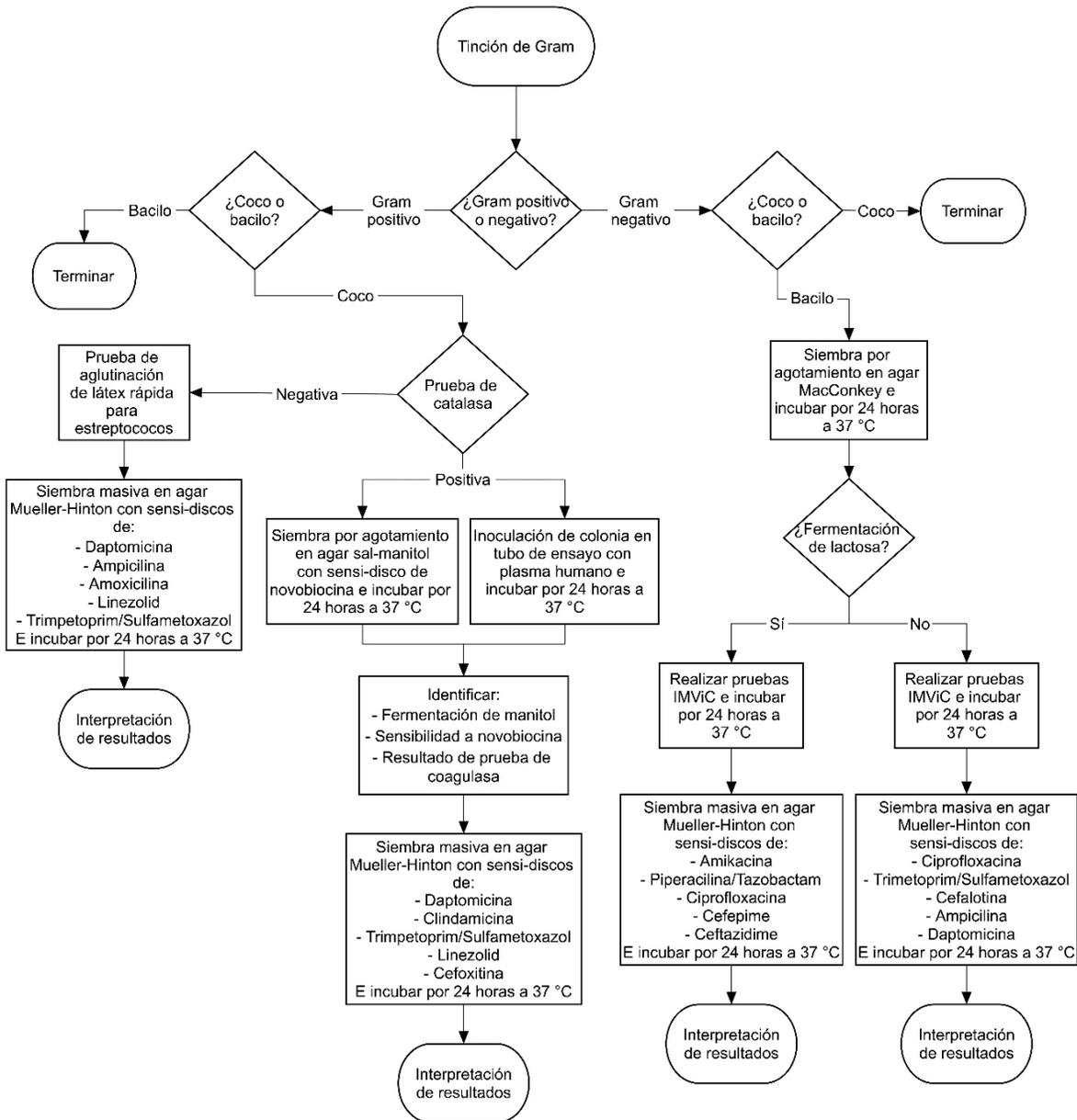
Cada muestra fue sembrada en su respectivo medio de cultivo (agar sangre para la identificación de bacterias y agar Sabouraud con cloranfenicol para la identificación de hongos filamentosos y levaduriformes) por técnica de siembra masiva. Cada agar sangre se incubó a 37°C, los agares Sabouraud con cloranfenicol para la identificación de hongos levaduriformes a 25°C, y los agares Sabouraud con cloranfenicol para hongos filamentosos a temperatura ambiente; los dos primeros grupos se incubaron durante 72 horas y el último por 7 días. Se agruparon las colonias bacterianas macroscópicamente similares, de modo que se procesó una de cada grupo. A cada colonia seleccionada se le realizó tinción de gram, se observó la hemólisis que produjo en el agar sangre y se procedió según sus características microscópicas con el protocolo diseñado (Figura 1) (11-14). La identificación de bacilos gram positivos se basó en sus características macro y microscópicas. Para otras bacterias con características microscópicas no incluidas en la Figura 1 no se diseñó protocolo dado que otros estudios no han registrado su hallazgo en el entorno estudiado. Para la identificación de hongos se empleó la observación macroscópica de las colonias

formadas y microscópicas con tinción de gram para hongos levaduriformes y azul de lactofenol para hongos filamentosos.

Una vez completada la recolección de datos, se empleó la base de datos GIDEON (Global Infectious Diseases and Epidemiology Network) (15) para la identificación bacteriana. La identificación de

hongos filamentosos y levaduriformes se realizó por medio de la comparación macro y microscópica con el contenido de la base de datos Doctor-Fungus (16), además de algunos aspectos, como el medio en donde suele encontrarse el hongo, y los cambios observados en las colonias durante su crecimiento.

**Figura 1.** Protocolo diseñado para la identificación de muestras bacterianas. Perfil de resistencia antimicrobiana



Fuente: elaboración propia.

Cada colonia bacteriana seleccionada se sembró con técnica masiva en agar Mueller-Hinton, colocando de manera equidistante 5 sensidiscos de antibióticos elegidos en el diseño del protocolo de la siguiente manera: para estreptococos, daptomicina, ampicilina, amoxicilina, linezolid, y trimetoprim/sulfametoxazol; para estafilococos, daptomicina, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol, linezolid, y cefoxitina; para bacilos Gram negativos, fermentadores de lactosa amikacina, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina, cefepime, y ceftazidime; para bacilos Gram negativos no fermentadores de lactosa, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, cefalotina, ampicilina, y daptomicina; teniendo en cuenta su mecanismo y espectro de acción, así como su importancia en el manejo de infecciones por miembros del grupo bacteriano (Figura 1). No se determinó el perfil de resistencia antimicrobiana para hongos.

## Resultados

Se tomaron y analizaron un total de 48 muestras de 16 diferentes vehículos del sistema de transporte, obteniendo así 16 muestras para la identificación de bacterias, 16 muestras para la identificación de hongos filamentosos y 16 muestras para la identificación de hongos levaduriformes. La investigación se diseñó para ser desarrollada en el periodo de tiempo abril-junio de 2019. Sin embargo, por motivos logísticos, no se logró recolectar el total de la muestra establecida.

En todos los cultivos iniciales en agar sangre y agar Sabouraud con cloranfenicol se observó crecimiento de colonias bacterianas y de hongos filamentosos, respectivamente. De los 16 cultivos para hongos levaduriformes en agar Sabouraud con cloranfenicol solo se observó crecimiento de colonias en 14. En la Tabla 1 se muestran la cantidad de tipos de colonias en cada muestra de bacterias, hongos filamentosos y hongos levaduriformes.

**Tabla 1.** Cantidad de tipos de colonias identificadas en cada muestra

Microorganismos	Muestra	Tipos de colonias identificadas
Bacterias	1	6
	2	3
	3	5
	4	2
	5	2
	6	4
	7	4
	8	3
	9	3
	10	5
	11	4
	12	6
	13	4
	14	2
	15	9
	16	2
Hongos filamentosos	1	0
	2	1
	3	1
	4	1
	5	1
	6	1
	7	0
	8	7
	9	0
	10	2
	11	1
	12	2

Hongos filamentosos	13	2
	14	0
	15	1
	16	1
Hongos levaduriformes	1	2
	2	1
	3	0
	4	0
	5	2
	6	1
	7	1
	8	1
	9	0
	10	0
	11	1
	12	0
	13	1
	14	0
	15	2
	16	2

Fuente: elaboración propia.

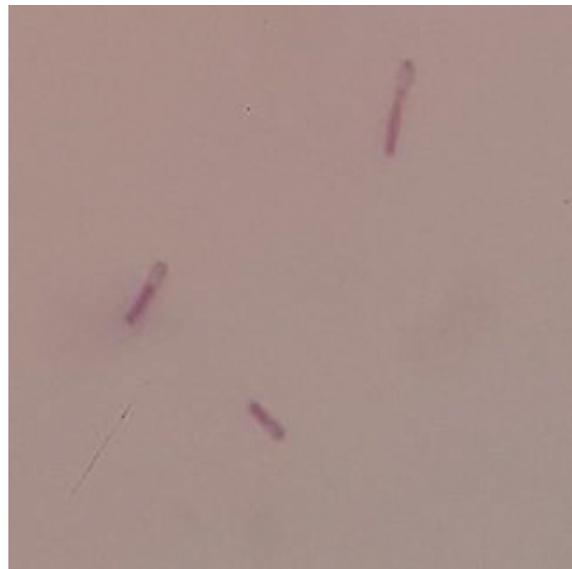
Se identificaron 64 bacterias (Tabla 2) con base en los resultados de las pruebas bioquímicas realizadas y las características micro y macroscópicas empleando la base de datos GIDEON. Dadas las limitaciones para realizar pruebas bioquímicas a bacilos Gram positivos se decidió no especificar su especie, a excepción de uno cuya probabilidad con base en los datos disponibles fue considerablemente alta frente a otras opciones. En la Figura 2, Figura 3, Figura 4, y Figura 5 se muestran algunas de las colonias, pruebas bioquímicas y tinciones realizadas durante la identificación de las muestras.

**Tabla 2.** Bacterias identificadas junto con su probabilidad según la base de datos GIDEON. BG+: bacilo Gram positivo. N/A: no aplica.

Bacteria	Cantidad	Probabilidad
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35	> 95 %
<i>Micrococcus luteus</i>	6	> 35 %
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	30 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	> 75 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	65 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	> 90 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	> 95 %
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	> 95 %
<i>Bacillus subtilis</i>	1	75 %
<i>Bacillus spp.</i>	7	> 50 %
BG+ no esporulado	1	N/A

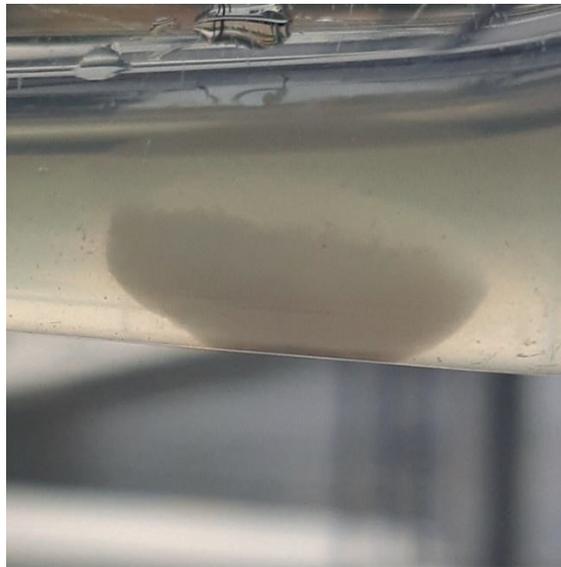
Fuente: elaboración propia.

**Figura 2.** Tinción de Gram para *B. subtilis*. Se observan bacilos Gram positivos esporulados. 100x.



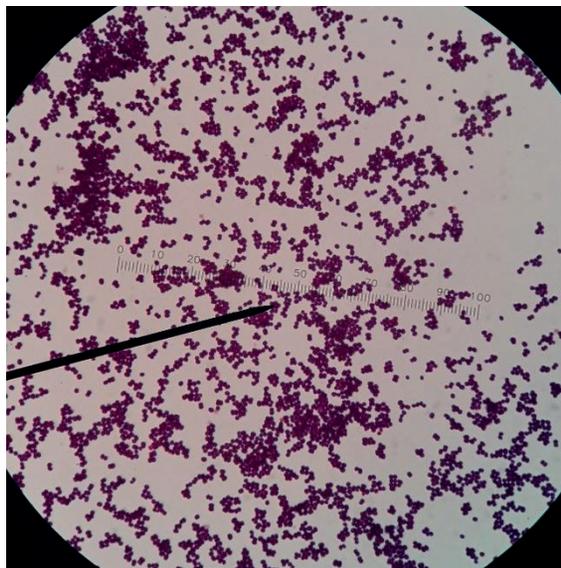
Fuente: elaboración propia.

**Figura 3.** Prueba de coagulasa positiva para *S. aureus*



Fuente: elaboración propia

**Figura 4.** Tinción de Gram para *S. epidermidis*. Se observan cocos Gram positivos agrupados predominantemente en racimos. 100x



Fuente: elaboración propia.

**Figura 5.** Cultivo de *S. epidermidis* en agar sal-manitol. Novobiocina (Nv)

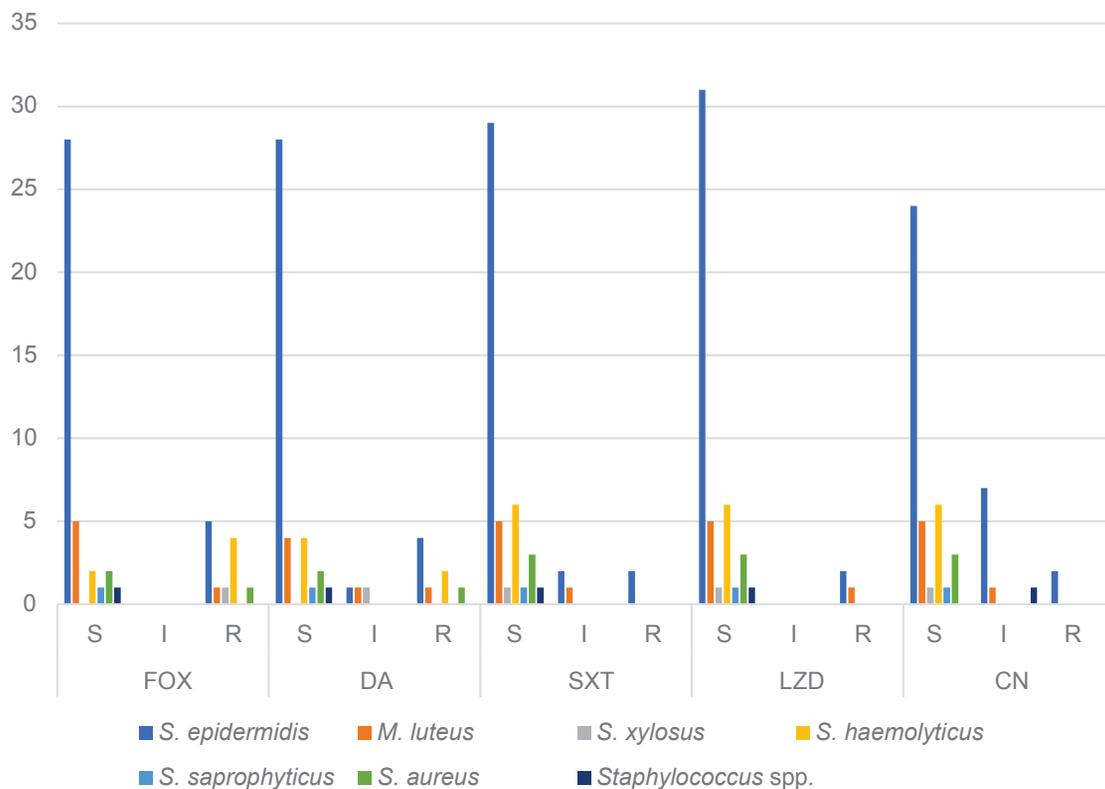
Fuente: elaboración propia.

La determinación del perfil de resistencia antimicrobiana por el método de difusión en disco se realizó a 51 de las 64 bacterias identificadas. Se encontró resistencia de al menos 2 cepas de *S. epidermidis* para cada antibiótico usado; una cepa de *M. luteus* fue resistente para daptomicina, y otra para cefoxitina y linezolid. Una cepa de *S. xylo-sus* fue resistente para cefoxitina; dos cepas de *S. haemolyticus* fueron resistentes para cefoxitina, y otras dos para cefoxitina y daptomicina. Una cepa de *S. aureus* fue resistente para cefoxitina y otra

para daptomicina. En el Gráfico 1 se resumen los resultados del perfil de resistencia antimicrobiana.

Con respecto al aislamiento de hongos se identificaron 35 en total: 21 filamentosos y 14 levaduriformes (Tabla 3). La identificación de los hongos se realizó con base en su morfología macro y microscópica, comparándolos con los registros de la base de datos DoctorFungus. En la Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9 y Figura 10 se muestran algunas de las colonias y las tinciones de Gram realizadas durante la identificación de las muestras.

**Gráfico 1.** Perfil de resistencia antimicrobiana de 51 de las 64 bacterias identificadas. S: sensible. I: intermedio. R: resistente. FOX: cefoxitina. DA: daptomicina. SXT: trimetoprim/sulfametoxazol. LZD: linezolid. CN: clindamicina



Fuente: elaboración propia.

**Tabla 3.** Hongos identificados

Hongo	Número de colonias
<i>Aspergillus</i> spp.	14
<i>Cladosporium</i> spp.	7
<i>Rhodotorula</i> spp.	9
<i>Candida</i> spp.	4
<i>Hortaea</i> spp.	1

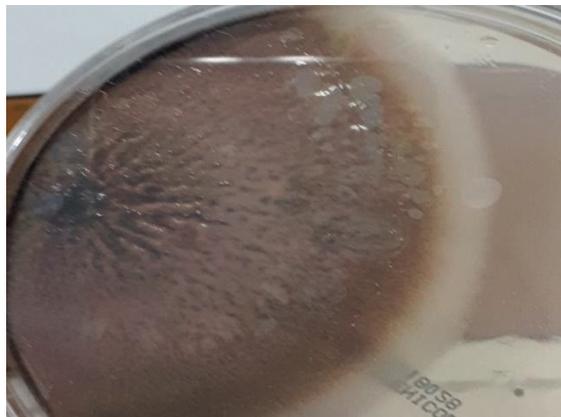
Fuente: elaboración propia.

**Figura 6.** Colonias de *Hortaea* spp. en agar Sabouraud con cloranfenicol



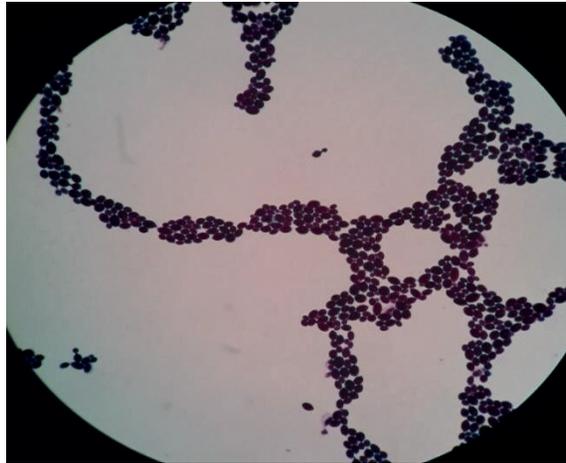
Fuente: elaboración propia.

**Figura 7.** Colonia de *Aspergillus* spp. en agar Sabouraud con cloranfenicol



Fuente: elaboración propia.

**Figura 8.** Tinción de Gram para *Candida* spp. 100x



Fuente: elaboración propia.

**Figura 9.** Cultivo de *Cladosporium* spp. en agar Sabouraud con cloranfenicol



Fuente: elaboración propia.

**Figura 10.** Cultivo de *Rhodotorula* spp. en agar Sabouraud con cloranfenicol

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

La interacción entre microorganismos y superficies resulta en una ventaja estratégica para su supervivencia; por ejemplo, las bacterias forman biopelículas (producción de sustancia polimérica extracelular) que les permite crecer en medios hostiles, además, desarrollan resistencia situacional ante antibióticos (reducción neta de carga negativa en la bacteria y estabilización de la membrana) (17), de modo que intentos por desinfectar una superficie podrían fracasar. La microbiota de la piel del ser humano contiene una gran variedad de microorganismos que pueden ser patógenos o no: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Veillonella* spp., *Mycobacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Enhydrobacter* spp., *Malassezia* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., entre otros (18,19).

La presencia de microorganismos en espacios públicos con alto flujo de personas es relevante para la salud pública debido a su alta transmisibilidad en ambientes de alto contacto interpersonal. Los vehículos de transporte público masivo son espacios en donde existe un alto riesgo de exposición a agentes patógenos, siendo una preocupación sobre todo cuando estos presentan resistencia farmacológica y patogenicidad elevada.

Otros estudios han encontrado en las superficies de vehículos de transporte público cepas de SARM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM), *E. coli*, *S. typhi*, *Shigella* spp., *Micrococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterococcus faecalis*, *Bacillus* spp., entre otros (6,9,20-23). Hallazgos que parcialmente concuerdan con los de esta investigación, siendo en su mayoría *S. epidermidis* (54,7 %); incluyendo además *Bacillus* spp. (10,9 %), *M. luteus* (9,4 %), *S. haemolyticus* (9,4 %), *S. aureus* (4,7 %), *S. pyogenes* (3,1 %), *S. xyloso* (1,6 %), *S. saprophyticus* (1,6 %), y *B. subtilis* (1,6 %). La discrepancia entre los resultados de otros estudios y este se debe a que la mayoría se ha centrado únicamente en la búsqueda de microorganismos patógenos, mientras que el presente estudio no excluyó el hallazgo de la biota que se considera normal, dado que todos los microorganismos reportados pueden encontrarse en la piel humana (19).

A pesar de que tan sólo el 7,8 % de los aislamientos fueron bacterias patógenas (*S. aureus* y *S. pyogenes*), su hallazgo representa un potencial riesgo para la salud de los usuarios del sistema de transporte, dado que estos agentes son responsables de una proporción importante de infecciones en piel y tejidos blandos (24), sin mencionar la posibilidad de que estas bacterias ingresen al organismo y puedan infectar otros sitios anatómicos y causar afecciones más graves como endocarditis

infeciosa, osteomielitis, artritis séptica, tromboflebitis séptica, infección de vías urinarias, faringitis estreptocócica y neumonía adquirida en la comunidad (25,26).

De todas las bacterias aisladas, 32,8 % fueron resistentes al menos a un antibiótico. Se encontró resistencia por lo menos a uno de los antibióticos estudiados en el 36,3 % de los *S. epidermidis* aislados, y 66,6 % de los *S. aureus* fueron resistentes a daptomicina o ceftoxitina. Aunque la bacteria con mayor relevancia clínica a la cual se le realizó antibiograma fue el *S. aureus*, los perfiles de resistencia de las otras bacterias identificadas (Figura 6) representan una limitación de las alternativas terapéuticas en caso de una potencial infección por estas, así como son un reflejo subjetivo del uso inadecuado y del abuso de antibióticos por parte de la población local. El perfil de resistencia a glucopéptidos puede estar subestimado en todas las muestras debido a que la técnica empleada de difusión en disco no es la ideal para estas pruebas.

El perfil de resistencia de los *S. aureus* identificados implica una alerta para la salud pública dado su potencial de patogenicidad, a pesar de que no se cuenta con una muestra significativa. La prevalencia de resistencia a ceftoxitina fue de 33,3 %, varias veces superior a lo reportado en otro informe en donde esta no supera el 1 % (27). Sin embargo, cabe resaltar que la muestra analizada en esta investigación es varias veces inferior a la de la publicación citada, por lo que estos resultados no necesariamente implican que exista una alta prevalencia de resistencia antibiótica en *S. aureus*.

En relación con los hongos distintas investigaciones han encontrado *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Eurotium* spp., *Cunninghamella* spp., *Mucor* spp., *Acremonium* spp., *Rhodotorula* spp., y *Candida* spp. en los vehículos de sistemas de transporte masivo (22,28,29). Más de la mitad de los hongos aislados en esta investigación fueron filamentosos (60 %), de los cuales el 66,6 % pertenecían al género *Aspergillus* y 33,3 % al género *Cladosporium*. El 40 % restante eran hongos levaduriformes, siendo *Rhodotorula* el género predominante (64,2 %), seguido de *Candida* (28,5 %), y *Hortaea* (7,1 %), aunque los hongos del género *Cladosporium* no suelen pertenecer a la

biota normal de la piel, su hallazgo puede explicarse por su abundancia en el aire, así como es el caso de *Rhodotorula* spp. y *Aspergillus* spp. (aunque este último puede encontrarse con cierta frecuencia en piel) (19,30) Los hongos del género *Hortaea* usualmente se encuentran en el suelo, (31), por lo que su presencia en las barandas de los vehículos del sistema de transporte puede deberse al ingreso de usuarios con malos hábitos de higiene o que estuviesen cursando con una infección por este hongo.

La importancia clínica de los géneros *Aspergillus*, *Candida* y *Cladosporium* radica en su potencial alergénico (32), además de que algunas de sus especies son patógenas. *Hortaea* spp., especialmente la especie *werneckii*, es el agente etiológico de la tiña negra, una micosis cutánea superficial con frecuencia relativamente baja que clínicamente puede confundirse con lesiones neoplásicas (33), por lo que su diagnóstico adecuado es importante. Las infecciones por el género *Rhodotorula* son poco frecuentes y, por lo general, se dan en pacientes inmunocomprometidos, que cursan especialmente con fungemia o infección del sistema nervioso central (34).

Aunque en esta investigación no se determinó el perfil de resistencia a antimicóticos de hongos filamentosos y levaduriformes, se ha encontrado que varias especies de *Aspergillus* son resistentes a los cuatro grupos principales de antimicóticos empleados para su tratamiento (triazoles, poliénicos, equinocandinas y alilaminas) (35-39). Varios estudios han demostrado que por lo general *Hortaea werneckii* es susceptible a los triazoles y a la terbinafina (40). Algunas especies de *Candida* son resistentes intrínsecamente a la anfotericina B, además de que se ha encontrado una prevalencia hasta del 10 % de resistencia a triazoles; la resistencia a equinocandinas es poco frecuente (41,42).

## Conclusiones

Aunque la gran mayoría de los hallazgos fueron microbiota normal de piel (que era lo esperado), también se identificaron microorganismos potencialmente patógenos, que en el caso de las bacterias tenían perfiles de resistencia importantes. La mayoría de estos hallazgos no implican un riesgo

importante para los usuarios del sistema de transporte público masivo, sin embargo, en situaciones especiales o en individuos inmunocomprometidos, muchos de los microorganismos encontrados pueden comportarse como oportunistas y generar enfermedad. Con el objetivo de minimizar la transmisión de patógenos, es importante promover mejores medidas de higiene y protocolos de desinfección, tanto por parte de los usuarios como del sistema de transporte, además de crear conciencia sobre el impacto que estos hallazgos podrían tener en su salud y la de sus allegados.

Cabe resaltar que las muestras para esta investigación fueron recolectadas antes de la pandemia por SARS-COV-2, situación que ha motivado la intensificación en los protocolos de limpieza y desinfección de los vehículos del sistema de transporte, además de otras medidas que se han tomado por parte de los usuarios y del sistema como la reducción en el número permitido de pasajeros, el uso de tapabocas y el lavado frecuente de manos. Todas estas medidas podrían favorecer un cambio en la microbiota del entorno estudiado y diferir de los hallazgos aquí expuestos.

## Agradecimientos

Los investigadores agradecen al sistema masivo de transporte de la ciudad de Bogotá por la autorización y la disposición de los espacios para la toma de muestras. A la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada por facilitar las instalaciones y los materiales necesarios para el desarrollo de esta investigación. Al personal técnico de laboratorio Jenny Barrera, Iveth Hernández, Pilar Pérez y Luz Vargas por su apoyo en la preparación y conservación de los materiales necesarios.

A la doctora Diana Pachón por su orientación en el diseño de la investigación. A la doctora Alexandra Rojas por su orientación en el diseño del componente epidemiológico de la investigación. A la doctora Andrea Najar por su orientación teórica y la donación de medios de cultivo. Al doctor Julio Giraldo por su orientación práctica en la identificación de microorganismos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta algún conflicto de interés con este artículo.

## Referencias

1. Abia ALK, Ubomba-Jaswa E. Dirty Money on Holy Ground: Isolation of Potentially Pathogenic Bacteria and Fungi on Money Collected from Church Offerings. *Iranian journal of public health*. 2019;48(5):849-57.
2. Greene C, Vadlamudi G, Eisenberg M, Foxman B, Koopman J, Xi C. Fomite-fingerpad transfer efficiency (pick-up and deposit) of *Acinetobacter baumannii* with and without a latex glove. *American journal of infection control*. 2015;43(9):928-34.
3. Kraay ANM, Hayashi MAL, Hernandez-Ceron N, Spicknall IH, Eisenberg MC, Meza R, *et al*. Fomite-mediated transmission as a sufficient pathway: a comparative analysis across three viral pathogens. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):540.
4. Conceição T, Diamantino F, Coelho C, de Lencastre H, Aires-de-Sousa M. Contamination of public buses with MRSA in Lisbon, Portugal: a possible transmission route of major MRSA clones within the community. *PloS one*. 2013;8(11):e77812.
5. Ibfelt T, Engelund EH, Permin A, Madsen JS, Schultz AC, Andersen LP. Presence of Pathogenic Bacteria and Viruses in the Daycare Environment. *Journal of environmental health*. 2015;78(3):24-9.
6. Chowdhury T, Mahmud A, Barua A, Khalil M, Chowdhury R, Ahamed F, *et al*. Bacterial Contamination On Hand Touch Surfaces Of Public Buses in Chittagong City, Bangladesh. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*. 2016;10:2319-99.
7. Transmilenio S. A. [homepage] Bogotá: Transmilenio S. A.; 2020 [acceso 18 de febrero de 2019]. TransMilenio. Disponible en <https://www.transmilenio.gov.co/>
8. SurveyMonkey. [homepage] SurveyMonkey\*; 1999 [acceso 18 de febrero de 2019]. SurveyMonkey. Disponible en <http://www.surveymonkey.com/>
9. DeMarco AL, Rabe LK, Austin MN, Stoner KA, Avolia HA, Meyn LA *et al*. Survival of vaginal microorganisms in three commercially available transport systems. *Anaerobe*. 2017;45:44-9.

10. Nagata N, Tohya M, Takeuchi F, Suda W, Nishijima S, Ohsugi M, et al. Effects of storage temperature, storage time, and Cary-Blair transport medium on the stability of the gut microbiota. *Drug discoveries & therapeutics*. 2019;13(5):256-60.
11. Hossain MS, Rahman NN, Balakrishnan V, Puvanuesuaran VR, Sarker MZ, Kadir MO. Infectious risk assessment of unsafe handling practices and management of clinical solid waste. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(2):556-67.
12. Oshodi AJ, Nwabuisi C, Popoola AA, Edungbola LD, Agbede OO, II AAA *et al.* Bacterial Uropathogen among Benign Prostatic Hyperplasia Patients at a Tertiary Hospital in Nigeria %J *Open Journal of Medical Microbiology*. 2015; 05(01):6.
13. Reyes A. Morpho-Biochemical Aided Identification of Bacterial Isolates from Philippine Native Pig. *Advances in Pharmacology & Clinical Trials*. 2018;3.
14. Sah S, Bordoloi P, Vijaya D, Amarnath SK, Sheela Devi C, Indumathi VA *et al.* Simple and economical method for identification and speciation of *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase negative *Staphylococci* and its validation by molecular methods. *Journal of microbiological methods*. 2018;149:106-19.
15. GIDEON Informatics Inc. GIDEON - Global Infectious Diseases and Epidemiology Online Network [Internet]. Wolters Kluwer; 1994 [Acceso 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.gideononline.com/>
16. Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Doctor Fungus [Internet]. Mycoses Study Group Education and Research Consortium; 2014 [Acceso 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://drfungus.org/>
17. Tuson HH, Weibel DB. Bacteria-surface interactions. *Soft matter*. 2013;9(18):4368-80.
18. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018;553(7689):427-36.
19. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature reviews Microbiology*. 2018;16(3):143-55.
20. Kawasaki T, Kyotani T, Ushioji T, Lee H. Distribution of airborne bacteria in railway stations in Tokyo, Japan. *Journal of occupational health*. 2013;55(6):495-502.
21. Otter JA, French GL. Bacterial contamination on touch surfaces in the public transport system and in public areas of a hospital in London. *Letters in applied microbiology*. 2009;49(6):803-5.
22. Patel KV, Bailey CL, Harding AH, Biggin M, Crook B. Background levels of micro-organisms in the busy urban environment of transport hubs. *Journal of applied microbiology*. 2018;125(5):1541-51.
23. Dybwad M, Granum PE, Bruheim P, Blatny JM. Characterization of airborne bacteria at an underground subway station. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(6):1917-29.
24. Stevens DLB, A.E. Impetigo, Erysipelas and Cellulitis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center© The University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
25. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):603-61.
26. Anjos LM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. Streptococcal acute pharyngitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014;47(4):409-13.
27. Informe Anual de la Red de Monitoreo. Informe Anual de la Red de Monitoreo / Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos y de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud-2014. *Revista de Patología Tropical / Journal of Tropical Pathology*. 2017;43(2).
28. Awad AH AJJOH. Environmental study in subway metro stations in Cairo, Egypt. 2002;44(2):112-8.
29. Silva L, Monte P, Andrade MJJBMOA. Analysis of fungal contamination in subways of the metropolitan region of Recife-pe, Brazil. 2019;7(2):26-9.
30. Wirth F, Goldani LZ. Epidemiology of *Rhodotorula*: an emerging pathogen. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:ID 465717.
31. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. *Guide to clinically significant fungi*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
32. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic Fungal Airway Disease. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2016;26(6):344-54.
33. Giordano LM, De la Fuente LA, Lorca JM, Kramer HD. Tinea nigra: Report of three pediatrics cases. *Revista chilena de pediatria*. 2018;89(4):506-10.
34. Ioannou P, Vamvoukaki R, Samonis G. *Rhodotorula* species infections in humans: A systematic review. *Mycoses*. 2019;62(2):90-100.

35. Sabino R, Carolino E, Verissimo C, Martinez M, Clemons KV, Stevens DA. Antifungal susceptibility of 175 *Aspergillus* isolates from various clinical and environmental sources. *Medical mycology*. 2016;54(7):740-56.
36. Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*. 2016;59(4):198-219.
37. Szalewski DA, Hinrichs VS, Zinniel DK, Barletta RG. The pathogenicity of *Aspergillus fumigatus*, drug resistance, and nanoparticle delivery. *Canadian journal of microbiology*. 2018;64(7):439-53.
38. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(7):799-806.
39. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, Verweij PE. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2016;371(1709).
40. Badali H, Al-Hatmi AMS, Fakhim H, Moghaddasi A, Khodavaisy S, Vaezi A, et al. In vitro activity of nine antifungal agents against a global collection of *Hortaea werneckii* isolates, the agent of tinea nigra. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;54(1):95-8.
41. Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of medical microbiology*. 2013;62(Pt 1):10-24.
42. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2:2-13.



## Eritrocitosis y su relación con el tabaquismo en el síndrome de Gaisböck

David S. Guarín<sup>a</sup> ■ Zaira Laguna<sup>a</sup> ■ Sandra L. Rodríguez<sup>b</sup>

**Resumen:** El presente artículo expone la eritrocitosis como un hallazgo común en la población, motivo por el cual es importante entender su clasificación, etiología y hallazgos clínicos de relevancia. Como es bien sabido, el tabaquismo es un hábito que ha aumentado su prevalencia en la población juvenil actualmente. Teniendo en cuenta las implicaciones que tiene el consumo de tabaco en las variaciones hematológicas, es de gran relevancia entender cómo ocurre este fenómeno fisiopatológico y como ha sido estudiado en diferentes poblaciones fumadoras a lo largo de la historia. Hace más de cuarenta años se introdujo el concepto del síndrome de Gaisböck, conocido comúnmente como pseudopolicitemia, policitemia espúrea o hipertónica, en la que los pacientes presentan aumento de hematocrito, mientras que la masa eritrocitaria se mantiene en los rangos de normalidad. Es importante mencionar que en los pacientes que presentan este síndrome, no existe otra causa diferente al tabaquismo que contribuya a la alteración hematológica. Puesto que la pseudopolicitemia es la eritrocitosis más frecuente en la población, consideramos relevante el estudio de dicha patología en la población actual.

**Palabras clave:** eritrocitosis, policitemia, síndrome de Gaisböck, tabaquismo, pseudopolicitemia.

---

**a** Estudiantes de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. VII semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

**b** PhD., Docente. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. \* Correspondencia: David S. Guarín. u0402079@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3. No 49-00. Bogotá, Colombia.

## *Erythrocytosis and its relation to smoking in Gaisböck's syndrome*

**Abstract:** This paper presents erythrocytosis as a common finding in the population, it is thus important to understand its classification, etiology, and relevant clinical findings. As it is well known, smoking is a habit that has increased its prevalence in the youth population today. Given the implications of tobacco use for hematological variations, it is greatly significant to understand how this pathophysiological phenomenon occurs and how it has been studied in different smoking populations throughout history. The concept of Gaisböck syndrome, commonly known as pseudopolythemia, spurious polycythemia, or hypertonic, was introduced, more than forty years ago. Patients show an increase in hematocrit, while the erythrocyte mass remains in normal ranges. It is important to mention that in patients with this syndrome, there is no cause –other than smoking– that contributes to hematological alteration. Since pseudopolythemia is the most frequent erythrocytosis in the population, we consider it relevant to study this pathology in the current population.

**Key words:** Erythrocytosis; Gaisböck syndrome; polycythemia; pseudopolythemia; smoking

## Introducción

La poliglobulia o eritrocitosis es una situación clínica caracterizada por un exceso de hematíes circulantes. Asimismo, se define como el aumento de la masa total eritrocitaria superior al 120 % que corresponde al individuo normal según su superficie corporal y sexo (1,6,41). No es suficiente el hallazgo de un incremento en el índice hematocrito o en la tasa de hemoglobina para definir la existencia del fenómeno sin la masa eritrocitaria aumentada. Se han establecido límites para el valor de la masa eritrocitaria, siendo 36 ml/kg de peso en hombres y 32 ml/kg de peso en las mujeres (2).

Esta se presenta en la mayoría de los casos como mecanismo de respuesta fisiológica ante algún estímulo determinado con el fin de prevenir el aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos evitando desenlaces adversos. Este incremento de la masa eritrocitaria desencadena un aumento en la viscosidad sanguínea llevando a disminución en el flujo sanguíneo y entrega de oxígeno a los tejidos, variando la presentación de dicha disminución dependiendo del incremento de masa con respecto a los valores de la normalidad y las características propias de cada paciente (3).

En el presente artículo se hará una revisión de una de las causas más comunes de eritrocitosis o poliglobulia absoluta secundaria, asociada principalmente con fumadores y cómo esta se vincula potencialmente con el síndrome de Gaisböck.

De acuerdo con la literatura médica los individuos fumadores tienen un aumento inducido por carboxihemoglobina en la masa de glóbulos rojos o una disminución en el volumen plasmático, los cuales pueden ser reversibles al dejar de fumar. El monóxido de carbono se une a la hemoglobina con una afinidad superior a 200 veces más que el oxígeno, por lo que no solo se ocupa uno de los grupos hemo de la hemoglobina sino que se aumenta la afinidad por estos grupos restantes que quedan sin unirse (4). Se han observado niveles aumentados de hematocrito en 3-5 % de los fumadores, también se ha reportado que después de fumar un único cigarrillo el valor de la carboxihemoglobina aumenta cerca del 1 %, y en los fumadores importantes esta molécula puede representar el 4-5 % de la hemoglobina total (5).

Las anteriores alteraciones hematológicas, han sido estudiadas desde hace algunos años e incluso se han realizado estudios en pacientes fumadores que demuestran el vínculo entre el tabaquismo y la presencia de policitemia en los análisis sanguíneos. Para el año de 1978, fue publicado un estudio realizado por J. Robert Smith y Stephen A. Landaw en *The New England Journal of Medicine*, en el cual se encontraron 22 fumadores con valores de hematocrito y carboxihemoglobina elevados en presencia de desviación a la izquierda de la curva de disociación de oxígeno y hemoglobina. Adicionalmente, se encontró aumento en la masa eritrocitaria en 14 de 18 y disminución del plasma en 14 de 18 participantes. En todos los pacientes que fueron capaces de reducir de manera severa el tabaquismo se encontró disminución marcada del recuento total de glóbulos rojos y la sintomatología asociada hasta el momento, de igual manera aumentaron los volúmenes plasmáticos en el 75 % de los pacientes que fueron estudiados. Del anterior estudio se concluyó que la exposición al monóxido de carbono proveniente del cigarrillo es una causa frecuente de eritrocitosis o disminución del plasma sanguíneo, o incluso ambos. Motivo por el cual se sugirió la medición de carboxihemoglobina de manera rutinaria como parte de la evaluación de todos los pacientes que presentaran eritrocitosis (6).

Es aquí donde radica la importancia de la adecuada evaluación e interpretación de la hemoglobina como criterio sindrómico o diagnóstico en el ámbito clínico y asociar individualmente las alteraciones en este parámetro junto al hematocrito y la masa eritrocitaria para identificar la causa de éstas, teniendo en cuenta el tabaquismo como factor de riesgo de alta incidencia en la población actual.

## Definición de eritrocitosis

A diferencia de algunas otras patologías hematológicas, como por ejemplo la anemia, en la que se presenta insuficiencia eritroide e implica la disminución de la capacidad del transporte de oxígeno a los tejidos, concordante no solo con el cuadro clínico del paciente (en el que se presenta hipoxia tisular), sino también con los valores obtenidos a

partir del estudio paraclínico, son bien conocidos en la literatura médica los valores establecidos que determinan al paciente que debuta con síndrome anémico, caso contrario a lo que sucede en las eritrocitosis. Dichos valores que establecen el diagnóstico de anemia evalúan el descenso de la concentración de hemoglobina (menor a 13 g/dl para varones y menor a 12 g/dl para mujeres e inferior a 11 g/dl durante la gestación), acompañada de el descenso invariable de hematocrito y en la mayoría de los casos sin ser mandatorio puede estar acompañada de disminución de glóbulos rojos (7).

Ahora en cuanto a las eritrocitosis, como se mencionó anteriormente no existe consenso en cuanto a valores hematológicos que sirvan como criterios específicos para definir el síndrome eritrocitario. Algunas de las definiciones para el síndrome incluyen valores hematológicos que evalúan la hemoglobina. De acuerdo a Clodagh Keohane, Mary Frances McMullin y Claire Harrison en su publicación "The diagnosis and management of erythrocytosis", sugieren la sospecha de patología en pacientes que presenten valores de hemoglobina superiores a 18,5 g/dl o aumento en el porcentaje de volumen eritrocitario superior a 52 % en hombres o 16,5 g/dl y 48 % respectivamente en mujeres (7). Algunos otros autores sugieren la sospecha de eritrocitosis en pacientes que presenten niveles elevados de hemoglobina, con valores de hematocrito superiores al 51 % en hombres o 48 % en mujeres, o la demostración del exceso de masa eritrocitaria superior a 35 ml/kg en hombres y a 32 ml/kg en mujeres. De igual manera la Organización Mundial de la Salud sugiere sospecha en pacientes quienes presenten índices de Hemoglobina superiores a 18,5 g/dL en el hombre y a 16,5 g/dL en mujeres, sin embargo estos valores no han sido confirmados (8).

De acuerdo con el xxiii Congreso Argentino de Hematología, la eritrocitosis absoluta implica un incremento en el volumen globular total por encima de 36 ml/kg en hombres o 32 ml/kg en mujeres; es decir un aumento mayor al 25 % por sobre el basal promedio. Sabiendo que valores de hematocrito superiores a 60 % en varones y 57 % en mujeres indican la presencia de eritrocitosis absoluta, ya que de ninguna manera es posible que una hemoconcentración pueda por sí sola elevar

los valores hasta estos niveles. En cuanto a la eritrocitosis relativa, la cual será explicada posteriormente, se habla de valores de hematocrito elevados por encima de 52 % ( $47 \pm 5$  % en hombres) o 47 % ( $42 \pm 5$  % en mujeres), en ausencia de aumento de masa globular total (3).

Algunos otros protocolos diagnósticos para eritrocitosis plantean que el incremento en el índice del hematocrito o hemoglobina no es suficiente para establecer el diagnóstico, por lo que el aumento de la masa eritrocitaria debe ser superior al 120 %, como se mencionó anteriormente (1). Esto concuerda con lo descrito por J. L. Álvarez, quien sugiere en su publicación, para efectos prácticos un índice de hematocrito superior a 52 % en el hombre y a 49 % en la mujer se establecen como valores situados dos desviaciones estándar por encima de la normalidad (2).

## Clasificación de las eritrocitosis

La poliglobulia se puede clasificar en relativa o absoluta a partir de dos criterios: el volumen de la masa eritrocitaria y el mecanismo de la respuesta de la eritropoyetina. Las poliglobulias relativas son aquellas en las que la masa eritrocitaria es normal y las absolutas son aquellas en las que la masa eritrocitaria está aumentada. En las relativas la elevación del índice hematocrito o la tasa de hemoglobina se debe a una disminución del volumen plasmático y no a un aumento real de la masa de los eritrocitos, por ejemplo por hemoconcentración como en los casos de terapia con diuréticos, quemaduras importantes de piel, diarrea o deshidratación y el síndrome de Gaisböck (2).

Las poliglobulias absolutas pueden ocurrir por una producción autónoma o dependiente de eritropoyetina, en cualquiera de estos dos casos, el resultado será lo que aumento en la producción de la masa eritroide. Este grupo de poliglobulias absolutas se pueden clasificar a su vez en primarias y secundarias (2). La policitemia absoluta primaria, también es conocida como *rubra vera*, en la cual se presenta una panmielocitosis crónica idiopática, en donde la secreción de hormona eritropoyética se encuentra

suprimida y la saturación arterial de oxígeno es normal. La Policitemia Vera, también llamada enfermedad de Vaquez-Osler es una neoplasia mieloproliferativa monoclonal BCR/ABL negativa, en la que se han encontrado mutaciones JAK2V617F en hasta el 90 % de los pacientes que presentan esta patología. Fue descrita por primera vez por Vásquez en 1892 y Osler en 1903, y actualmente tiene una incidencia de 22 casos por cada 100.000 habitantes (9). Se presenta en una edad promedio de sesenta años, con ligero predominio en varones y se dice que es la neoplasia mieloproliferativa crónica más frecuente en ausencia de cromosoma Filadelfia, esta se caracteriza por trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis y esplenomegalia; su evolución es progresiva e insidiosa, dentro de sus complicaciones se encuentran eventos trombóticos (dada la eritrocitosis, trombocitosis y reducción de anticoagulantes endógenos) y hemorrágicos (por la baja agregación plaquetaria y disminución del factor von Willebrand), tiende a evolucionar hacia mielofibrosis o leucemia aguda (10,11).

Por consiguiente, dentro del grupo que concierne a las poliglobulias absolutas secundarias, se encuentran dos principales trastornos; es importante mencionar que ambos presentan aumento de la secreción y niveles plasmáticos de eritropoyetina, que desencadenará eritrocitosis inmediata secundaria a la secreción de dicha hormona. El primer

trastorno hace referencia a aquellas patologías en las cuales se presenta hipoxia celular generalizada, motivo por el cual la secreción hormonal de eritropoyetina sería la “adecuada” en un contexto de respuesta fisiológica al estímulo de ausencia de oxígeno a nivel tisular. Es importante mencionar que en este grupo lo más común es que se presente disminución en la saturación arterial de oxígeno o en la presión arterial de oxígeno. Dicha hipoxia puede ser causada por disminución en la tensión arterial de O<sub>2</sub> (por ejemplo, hipoxia de altitud), disminución en la capacidad de transporte de oxígeno (por ejemplo carboxihemoglobina), trastorno en la liberación de oxígeno de hemoglobina (por ejemplo, hemoglobinopatías), hipoxia histotóxica (por ejemplo, en casos de intoxicaciones) o mecanismos mixtos como sucede en fumadores (2).

Dentro del segundo trastorno se encuentran aquellas patologías en las que se ve aumentada la producción de eritropoyetina de manera inadecuada, ya que no aporta funcionalmente como respuesta fisiológica al organismo en determinada situación. El aumento de la producción hormonal puede presentarse en casos de formación tumoral (autónoma) de eritropoyetina (por ejemplo, en algunos tumores renales y extrarrenales), por isquemia local renal (por ejemplo, estenosis de la arteria renal) o en algunas otras patologías idiopáticas (2).

**Tabla 1.** Clasificación poliglobulias relativas

<b>Poliglobulias relativas: masa eritrocitaria normal</b>	
Causa	Ejemplo
1. Hemoconcentración	Deshidratación, quemaduras, síndromes diarreicos, terapia diurética intensa.
2. Síndrome de Gaisböck	Pseudopolicitemia, policitemia espúrea

Tomado de (2).

**Tabla 2.** Clasificación poliglobulias absolutas

<b>Poliglobulias absolutas: masa eritrocitaria aumentada</b>	
Policitemia primaria o rubra vera	
Policitemia secundaria o sintomática	
2.1 Por aumento apropiado de la secreción de eritropoyetina	

**Poliglobulias absolutas: masa eritrocitaria aumentada**

Causa	Ejemplo
2.1.1 Disminución de la tensión arterial de oxígeno	Hipoxia de las alturas, cardiopatías congénitas cianosantes, hipoventilación alveolar crónica.
2.1.2 Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno	Carboxihemoglobinemia, sulfohemoglobinemia, metahemoglobinemia
2.1.3 Trastorno en la liberación de oxígeno de la hemoglobina	Hemoglobinopatía de alta afinidad por el oxígeno, defectos congénitos en la di fosfoglicerato-mutasa.
2.1.4 Hipoxia histotóxica	Intoxicación por cobalto
2.1.5 Tabaquismo	Poliglobulia del fumador
2.2 Por aumento inapropiado de la secreción de eritropoyetina	
Causa	Ejemplo
2.2.1 Producción tumoral de EPO	Tumores renales y extrarrenales: hemangioblastoma del cerebelo, hepatoma, feocromocitoma, timoma, linfoma, carcinoma ovárico
2.2.2 Hipoxia/Isquemia local renal	Estenosis de la arteria renal, poliquistosis renal, hidronefrosis difusa, postrasplante renal
2.2.3 Otros mecanismos	Hipereritropoyetinemias idiopáticas (eritrocitosis pura o esencial)

Tomado de (2).

## Definición de Síndrome de Gaisböck

Como se mencionó anteriormente se han descrito ampliamente en la literatura científica, diversos mecanismos mediante los cuales se puede presentar policitemia tanto relativa como absoluta en el ser humano de acuerdo al contexto, antecedentes o comorbilidades que se encuentren vinculadas con esta.

Sin embargo, en cuanto a las poliglobulias absolutas, se destaca la policitemia del fumador, descrita en la literatura médica a partir de estudios en pacientes fumadores; en los cuales se encontraban niveles elevados de carboxihemoglobina y ninguna otra causa demostrable a excepción de el tabaquismo que explicara cambios en la masa eritrocitaria y en el volumen plasmático relacionados con el consumo de cigarrillo, produciendo policitemia absoluta en algunos pacientes y policitemia relativa en otros (6).

Dentro de las policitemias relativas vale la pena hacer referencia al síndrome de Gaisböck, también conocido como pseudopolicitemia, policitemia

espúrea, hipertónica, benigna o secundaria al estrés; la cual fue descrita en literatura médica por Gaisböck en 1905, en la que sin presencia de alguna alteración que pueda ser causal de hemoconcentración, el hematocrito del paciente se encuentra elevado, mientras que la masa eritrocitaria es normal (2). En la antigüedad se consideraba este síndrome como manifestación de alguna entidad que correspondía a las policitemias absolutas primarias, es decir la policitemia rubra vera, sin embargo, con el pasar del tiempo, fue necesario un estudio de tal magnitud como el realizado por Charles A Hall, conocido como “enfermedad de Gaisböck: redefinición de un antiguo síndrome” para entender que aunque las manifestaciones hematológicas pueden ser compatibles hasta cierto punto con la policitemia vera; tanto el cuadro clínico, como su fisiopatología es diferente (12).

Se sugiere que el origen de la anomalía desde dos puntos de partida diferentes.

En primer lugar, algunos individuos pueden presentar valores de masa eritrocitaria en el límite superior de la normalidad, mientras que el volumen plasmático se encuentre en el límite inferior

de referencia usual; la mezcla de ambos valores da lugar al aumento del índice del hematocrito, siendo constante en esos casos la masa eritrocitaria (2).

Por otro lado en si sugiere que el origen del síndrome proviene de individuos en los que siendo la masa eritrocitaria completamente normal, el volumen plasmático se encuentra crónicamente disminuido, sin necesidad de que exista déficit de fluido. Dentro de los posibles factores que podrían contribuir a la disminución de la cantidad de plasma, se consideran trastornos en la secreción de aldosterona, factor natriurético atrial u hormona antidiurética (2).

Dentro de este contexto es importante destacar el papel fundamental que desempeña el tabaco como una de las principales etiologías del síndrome, lo cual se explicará detalladamente más adelante, ya que en la mayoría de los pacientes que presentan este síndrome (en su mayoría varones, aparentemente sanos) suelen ser fumadores. Sin embargo, en este punto es importante mencionar que por un lado el desarrollo del síndrome estaría vinculado al efecto diurético que genera la nicotina, con la disminución del flujo de líquidos, y por otro lado al incremento de la masa eritrocitaria, que se presenta por la hipoxia hística secundaria de la carboxihemoglobinemia del fumador, de igual manera es relevante mencionar que no se descartan factores genéticos o de predisposición familiar que puedan influir en las bases fisiológicas que subyacen el desarrollo del síndrome (2).

Se dice que la pseudopolicitemia es la manera de eritrocitosis más frecuente en la población en el medio ambulatorio presentándose hasta en un 50 % de los casos. Se asocia desde un punto de vista clínico a pacientes que se encuentren en sobrepeso, con tendencia a la hipertensión arterial y complicaciones tromboembólicas. En cuanto a la presentación clínica, los pacientes suelen referir con frecuencia episodios de cefaleas, trastornos visuales, vértigos, parestesias, dolor torácico, mareos, fatiga, sudoración y prurito. Los análisis de laboratorio en estos pacientes se caracterizan por presentar valores de colesterol, glucosa y ácido úrico aumentados, mientras que los valores de gases arteriales, eritropoyetina sérica y urinaria, leucocitos, reticulocitos circulantes y plaquetas se encuentran dentro de los

valores de referencia. Para el diagnóstico se debe tener en cuenta que este se realiza cuando se hayan descartado causas que contribuyen al aumento del hematocrito transitorio, en la cuantificación de la masa eritrocitaria con la marcación de glóbulos rojos utilizando Cromo 51 e independiente y de manera simultánea en el volumen plasmático mediante la marcación de albúmina con Iodo 125. Las complicaciones más frecuentes de estos pacientes incluyen eventos trombóticos secundarios a la eritrocitosis y así mismo dependiendo de ellas se evalúa el pronóstico. Es importante mencionar que el tratamiento del síndrome es netamente sintomático y se limita a la pérdida de peso, actividad física y vigilancia para el posible uso terapéutico contra hipercolesterolemia, hiperuricemia e hipertensión arterial, siendo fundamental la suspensión del consumo de tabaco (2).

## Fisiopatología de la eritrocitosis en el fumador

Para iniciar la descripción de la fisiopatología de la policitemia del fumador es necesario entender el proceso de la eritropoyesis. Cabe resaltar que las poliglobulias secundarias se deben a varias condiciones que conducen a una mayor producción de Eritropoyetina (EPO), que actúa sobre los progenitores normales para aumentar la producción de glóbulos rojos y no como las primarias que son el resultado de anormalidades innatas que involucran progenitores hematopoyéticos y células madre que conducen a la sobreproducción constitutiva de glóbulos rojos y niveles bajos de EPO.

## Hematopoyesis

En primer lugar es preciso definir la hematopoyesis como el proceso mediante el cual se da la formación de las células sanguíneas. En condiciones fisiológicas, el proceso tanto de producción como de destrucción es sincronizado. Se dice que los hematíes tienen una vida media de 120 días, los granulocitos de 6-8 horas y las plaquetas de 7 a 10 días, mientras que a diferencia de las células previamente nombradas, los linfocitos tienen una sobrevivencia muy prolongada (13).

Durante la fase embrionaria las células hematopoyéticas son derivadas del mesénquima del saco vitelino o mesénquima primitivo y de la región aorta-gónada-mesonefros. Desde aproximadamente la sexta semana de vida intrauterina hasta el décimo mes el proceso comienza a desarrollarse en el hígado, bazo y timo; dichos lugares funcionantes pueden persistir durante el resto de la vida con reducción en su capacidad hematopoyética (13).

En los adultos, el proceso de hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea localizada en los huesos planos del esqueleto axial, tales como el cráneo, costillas, esternón, vértebras, y pelvis; así como en algunas epífisis de huesos largos como por ejemplo el fémur. La médula hematopoyética puede variar en cuanto a su cantidad a lo largo de la vida, constituyendo inicialmente un 75 % de la totalidad de la celularidad medular disminuyendo hasta un 25 % en las edades del adulto mayor (13).

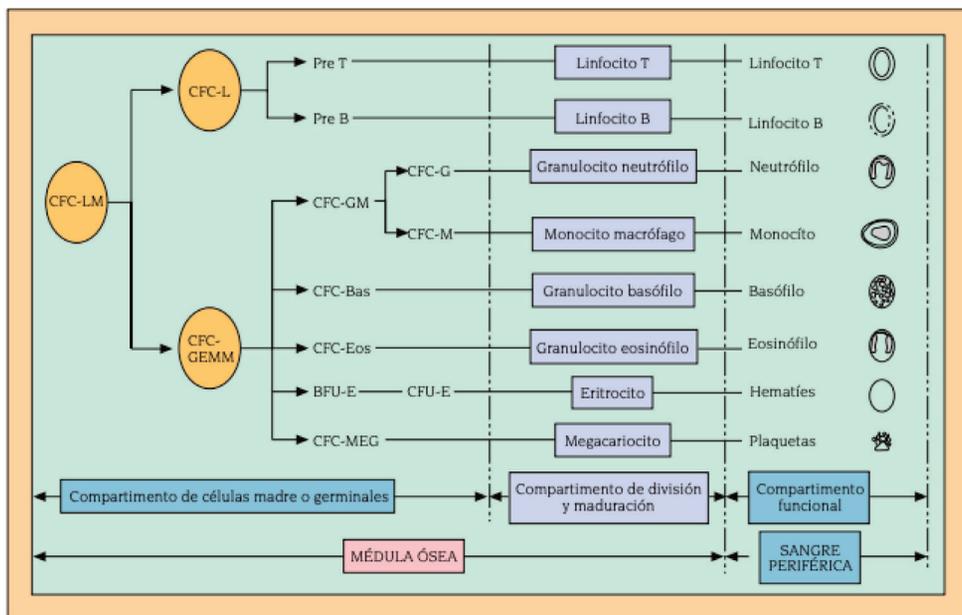
Existen típicamente varios compartimentos medulares, el primero hace referencia al compartimento de la célula stem o tronco, el cual hace referencia a las células de origen mesenquimal, que representan el 0,01 % de la celularidad medular. Estas células no son identificables morfológicamente,

y se caracterizan por su capacidad multipotencial con posibilidad de división, autorrenovación y derivación hacia cualquier línea hematopoyética bien sea linfoide o mieloide (13).

El segundo compartimento, conocido como compartimento de las células progenitoras, hace referencia a las células que presentan capacidad de diferenciación hacia una única línea celular, encargadas de dar lugar a las primeras células reconocibles de cada serie. Dichas células se caracterizan por encontrarse en constante mitosis y permiten la formación específica de colonias in vitro (13).

El tercer compartimento es el de las células precursoras, al cual hacen parte la mayoría de las células de la médula ósea las cuales son denominadas como células precursoras comprometidas por presentar la morfología característica de cada línea hematopoyética, tienen poca capacidad de autorrenovación y gran actividad mitótica. Las células que se encuentran en este compartimento celular se encuentran en el microambiente de células estromales de origen mesenquimal, quienes proveen la matriz necesaria para el desarrollo y diferenciación de células madre hematopoyéticas (13,20).

**Figura 1.** Hematopoyesis. UFC: Unidad Formadora de Colonia



Fuente: tomado de (12).

## Eritropoyesis

Ahora bien, la eritropoyesis se define como el proceso mediante el cual se da la formación específica de eritrocitos. Es bien conocido que este proceso se presenta durante la vida humana en diferentes áreas anatómicas (13).

En la fase embrionaria la eritropoyesis se realiza en los islotes sanguíneos del saco vitelino, en el cual maduran de manera sincrónica agregados de células eritroides inmaduros, en donde antes de completar su maduración hacia la quinta semana de gestación, salen a circulación y encuentran los espacios vasculares hepáticos; en donde comienzan a acumularse eritrocitos inmaduros en el lecho hepático. Los niveles de eritropoyetina, hormona reguladora de este proceso, de la cual se hablará más adelante, comienzan a aumentar entre la semana número nueve y la treinta y dos, respondiendo a la hipoxia o la anemia a partir de la semana 24. Hasta la 30 semana gestacional se acumulan dichos grupos celulares constituyendo el hígado como el órgano fundamental del proceso hasta este punto (13).

Hacia el sexto mes de gestación los huesos largos se invaden por brotes vasculares y comienza la producción eritroide, donde se establecerá la médula ósea como principal foco del proceso a partir del nacimiento (13,21).

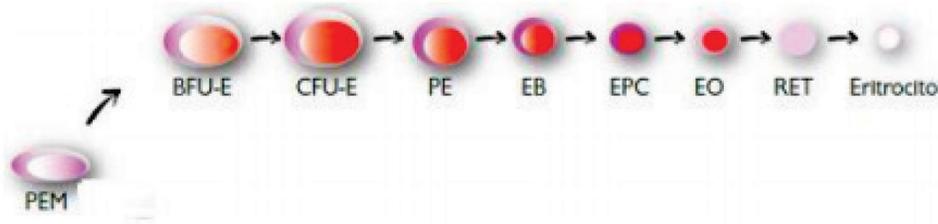
Existen dos compartimentos funcionales que permiten clasificar los estadios de diferenciación eritroide, los cuales se encuentran en la médula ósea. El primer compartimento es el de las células o progenitoras en el cual se encuentran las células más indiferenciadas, dichos grupos celulares no son diferenciables mediante técnicas microscópicas, motivo por el cual solo puede ser estudiado mediante técnicas *in vitro* y por marcaje de antígenos de superficie. El segundo compartimento es el de los precursores eritroides, reconocible por técnicas de microscopía óptica (13).

El primer compartimento tiene lugar entre la célula stem multipotente mencionada anteriormente y la primera célula morfológicamente diferenciable de la estirpe eritroide. Se han identificado 2 células progenitoras por su capacidad

de generación de hemoglobina. La primera y más primitiva que mantiene baja capacidad de autorrenovación se conoce como BFU-E (Burst Forming Units-erythroid), de las cuales solo el 10-20 % entran en el ciclo en algún momento, este grupo celular requiere la presencia de citoquinas elaboradas por células estromales o accesorias como el ligando KIT y la IL 3 en presencia de GM-CSG e IL-11; dicho grupo celular es seguido por las CFU-E (*colony forming units-erythroid*), el segundo progenitor celular (14). Estos progenitores más diferenciados, están presentes en el ciclo (60-80 %). Una de las principales diferencias entre estos dos grupos celulares es la abundancia de receptores para eritropoyetina en las CFU-ES y la dependencia de la hormona para su supervivencia (13).

Por otro lado, en el compartimento de los precursores eritroides se encuentran las células identificables morfológicamente. El precursor más temprano de este grupo celular son los proeritroblastos encargados de dar lugar a los eritroblastos basófilos que presentan citoplasma basófilo, seguidos por los eritroblastos policromáticos quienes presentan un tamaño inferior y cromatina fuertemente condensada, su citoplasma pierde basofilia y adquiere tonalidad gris por el inicio de la síntesis de hemoglobina. A este grupo celular le siguen los eritroblastos ortocromáticos que presentan picnosis y citoplasma acidófilo, por su aumento en el contenido de la hemoglobina tiene tonalidad de hematíe maduro. Posteriormente, el núcleo es eliminado de la célula una vez termina la maduración convirtiéndose en reticulocito. Este último grupo celular tiene capacidad para síntesis de ARN, proteínas y hemoglobina, adicionalmente es importante mencionar que algunas de estas células pueden ser encontradas en la sangre periférica con valores de normalidad que oscilan entre 35 y 75 x 10<sup>9</sup>/L o 25.000-75.000/μl (1 ± 0,5 %) para otros autores (15). Finalmente, el eritrocito también conocido como hematíe es el elemento más maduro del proceso de eritropoyesis, cuya función principal es captar oxígeno del intercambio gaseoso y su transporte por el torrente sanguíneo a los tejidos, se caracterizan por ser anucleados, rosados con depresiones claras en el centro (13).

**Figura 2.** Diferenciación eritroide. El progenitor eritroide-megacariocítico (PEM), da lugar a unidades formadoras de brote eritroide (BFU-E), quienes a su vez originan unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E), para posteriormente dar lugar a proeritroblastos (PE), eritroblastos basofílicos (EB), eritroblastos policromatofílicos (EPC), eritroblastos ortocromáticos (EO), reticulocitos (RET) y células eritroides maduras.



Fuente: tomado de (16).

## Regulación de la eritropoyesis

La eritropoyesis, como se mencionó anteriormente, se desarrolla en la médula ósea, sin embargo se ven implicados otros lugares anatómicos y mediadores moleculares encargados de regular el proceso; todo esto con el fin de coordinar la función de producción celular:

- Factores inhibidores: son los encargados de prevenir la pérdida de células madre y progenitoras hematopoyéticas impidiendo la mitosis celular. Dentro de este grupo se incluyen: Factor transformador de crecimiento Beta (TGF- $\beta$ ), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), Interferón Gamma (IFN- gamma) y la proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1 alfa).
- Factores de crecimiento hematopoyético: Dentro de este grupo se incluyen principalmente la IL-3, IL-9, IL-11, SF (STEEL FACTOR), IGF1, TPO Y GM-CSF, mediante la inducción de proliferación de progenitores primitivos eritroides, todo esto en presencia de Eritropoyetina (EPO) de la cual se hablará a fondo en el siguiente apartado.
- *Steel Factor*: este factor también es conocido como stem cell factor y ligando KIT. Es una proteína cuyo gen se localiza en el cromosoma 12, es expresado en fibroblastos y células estromales de la médula ósea, células endoteliales y células de Sertoli. Su importancia radica en que es el encargado de promover la diferenciación y proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas primitivas.

- Insulin Like Growth Factor : Localizado en el cromosoma 12, es el encargado de estimular la formación de colonias eritroides, incluso en ausencia de EPO. Es sintetizado por el hígado, inducido por la hormona de crecimiento.
- Eritropoyetina (EPO): que se referenciará a continuación (13).

## Eritropoyetina (EPO)

Es preciso mencionar que la eritropoyetina (EPO) es la hormona más importante encargada de la modulación de la eritropoyesis; actúa en conjunto con otros mediadores tales como el factor estimulante de granulocitos (G-CSF), el factor de células madre (SCF) y las interleuquinas IL (1,3,4,6,9,11), el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de crecimiento insulínico. La EPO desempeña su acción en los estadios más maduros de los progenitores eritroides, mayormente sobre las unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) (17,24,46,48).

En la década de los 50 se describió la relación entre el estímulo hipóxico y el aumento de reticulocitos, el incremento de hemoglobina y la hiperplasia medular (18), años después este mismo autor descubrió que el principal foco de producción de EPO son las células intersticiales peritubulares del riñón en el adulto, siendo el hígado el órgano eritropoyético de preferencia en la edad fetal y secundario en edades adultas (17,44).

Ahora bien, es importante mencionar que el gen que codifica la EPO se encuentra en el cromosoma

7q21-22, el cual codifica una proteína de 193 aminoácidos. La glicoproteína producida es de 34kDa y tiene contenido de carbohidratos hasta de 39 %, que le permiten unirse a los receptores de EPO específicos de la superficie de eritroides favoreciendo su maduración clonal y diferenciación. La molécula presenta ácido siálico en sus terminales, encargados de retardar la depuración hepática de EPO, garantizando una estimulación mas prolongada de los receptores eritroides. Finalmente, dentro de su estructura se encuentran enlaces disulfuro que permiten la adecuada formación de hélices alfa antiparalelas con asas adjuntas, sin las cuales su actividad biológica es nula (17,48,49).

En los humanos, la producción de EPO está controlada por el suministro relativo de oxígeno o hipoxia tisular a los riñones (sitio principal de producción, como ya se mencionó anteriormente). En los casos en los que la hemoglobina desciende a niveles inferiores a 10 g/dl, las concentraciones de la hormona se elevan exponencialmente, con el fin de aumentar las células eritroides; dicho incremento celular desencadenado bien sea por hipoxia o pérdida de masa eritrocitaria en caso de hemorragias, favorece el aumento de los eritrocitos en un plazo de 7-10 días (13,19).

Dicho esto, se puede afirmar que la producción de glóbulos rojos está influenciada por muchos factores, como nutrientes, factores de crecimiento, el número y la función de las células progenitoras y precursoras de la médula ósea y los receptores celulares y los factores de transcripción. La EPO se considera el regulador fisiológico de las fases terminales de la eritropoyesis y alteraciones en su producción modifican la tasa de formación de glóbulos rojos, esto se pone de manifiesto en estudios de ratones *knockout* EPO *-/-* y EPOR *-/-*, quienes mueren al día 12,5 de vida embrionaria como consecuencia de la anemia severa que desarrollan. Dichos animales presentan número normal de progenitores eritroides a nivel del hígado, demostrando que ni la EPO, ni el receptor de la molécula, son necesarios para el compromiso inicial de las células madre (17,22).

En una persona sana después de una venopunción, la excreción de EPO aumenta y existe una relación logarítmica inversa entre el hematocrito y la tasa de excreción de EPO. Aquellos con poliglobulia

secundaria causada por hipoxia crónica tienen valores de EPO basales normales o aumentados, pero también tienen valores aumentados después de la reducción del hematocrito a niveles normales por una venopunción. Por el contrario, la excreción de EPO es subnormal en pacientes con policitemia vera (23).

## Receptor de la eritropoyetina y su interacción con EPO

En cuanto a su receptor conocido como EPOR es importante mencionar que es expresado como una proteína de 66 a 78 kDa; conformada principalmente por tres dominios de los cuales uno es extracelular, otro es transmembranal y el último es intracelular.

Una vez la EPO se une a dos de estos receptores en su porción extra membranal, inicia la fosforilación de las tirosinas ubicadas en el dominio intracelular, dándose así el inicio de la cascada de señalización intracelular que regula la expresión génica encargada del control de sobrevida, proliferación y distinción de los precursores de la línea sanguínea roja (17).

De igual manera, la EPO puede actuar en diversos tejidos en los cuales se pueden encontrar EPOR, entre los cuales se encuentra el tejido nervioso (capaz de adaptarla con el fin de protección ante la isquemia) (24,25), tejido hepático (como se mencionó anteriormente), células endoteliales neuronales (encargadas de la utilización de EPO para síntesis y liberación de Endotelina 1, conocida por su función en la angiogénesis) macrófagos de la médula ósea, neuronas, astrocitos (en donde se utiliza la EPO para la apoptosis), así como en tumores malignos y leche materna.

La EPO tiene posibilidad de acción mediante tres mecanismos: endocrino, paracrino y autocrino. El mecanismo endocrino inicia en el riñón, donde la hipoxia favorece la expresión de EPO, esto mediante la secuencia localizada en la región del extremo 3, del gen de EPO, dicha región sensible a oxígeno se ve implicada en la regulación de su expresión. El ligando de este potenciador sensible al oxígeno es conocido como factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), esta proteína de unión al ADN está regulada a su vez por la tensión de oxígeno intracelular y sirve como regulador fisiológico de transcripción de la EPO.

A su vez, la actividad paracrina se pone de manifiesto a nivel del sistema nervioso en donde las neuronas cerebrales productoras de EPO se encuentran en contacto estrecho con sus células receptoras y finalmente su acción autocrina se hace evidente en células cerebrales que tienen la capacidad de producir su propia EPO ante condiciones de isquemia tisular (17,28).

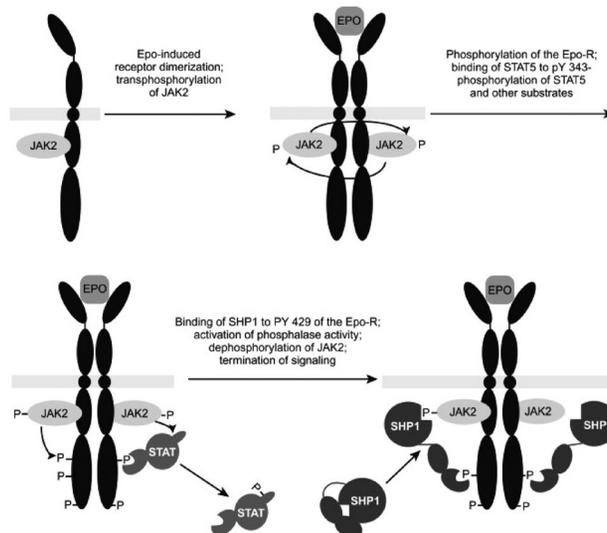
La molécula de EPO interactúa con los receptores EPOR localizados principalmente en las UFC-E y en los pronormoblastos con el fin de regular la proliferación, maduración y supervivencia de los precursores eritroides en la médula ósea. Una vez la molécula de EPO activa el receptor EPOR se induce su dimerización y se presenta un cambio conformacional, mediado por la transfosforilación de la proteína Janus tirosin-quinasa 2 (JAK2), unida al receptor de dominio transmembranal. Posteriormente, JAK2 fosforila ocho residuos de tirosina en su dominio intracitoplasmático, que funcionan como sitios de acople para proteínas de señalización celular contenidas en los dominios SH2. Dichas proteínas, son a su vez fosforiladas y activadas como residuos de tirosina. Una de las proteínas previamente activadas tiene acción como transductor de señal y activador

de la transcripción de STAT5, que se disocia del EPOR y se transloca al núcleo para activar genes blanco, entre los cuales se encuentra el Bcl-xL, inhibidor de la apoptosis (17,50).

En este punto es importante mencionar que la activación de la proteína STAT5, es la principal causal del desarrollo de maduración eritroide en estadios finales. De igual manera la EPO induce la expresión transcripcional del factor GATA-1, fundamental en el control de la diferenciación eritropoyética (27). Adicionalmente la regulación del calcio intracelular es otro mecanismo de control para la proliferación y diferenciación de las células eritroides por medio de canales de calcio dependientes de voltaje (28,43).

Vale la pena mencionar que adicional a la vía de maduración recién mencionada, existen otros mecanismos mediante los cuales se busca prevenir la apoptosis e inducir la proliferación y diferenciación terminal de los progenitores eritroides, entre las cuales se conocen por ejemplo; la activación de la proteína Shc y fosfolipasa gamma 1, fosfatidilinositol quinasa 3 (PIK3) y la captación de calcio mediante canales de calcio voltaje independientes, mencionados previamente (17).

**Figura 3.** El esquema representa la activación del receptor de eritropoyetina (EPOR), al entrar en contacto con una molécula de Eritropoyetina (EPO). La unión de EPO con EPOR induce su dimerización y se presentan cambios conformacionales del a Janus tirosin- quinasa 2 (JAK2), posteriormente JAK2 fosforila varios residuos de tirosina en el receptor intracitoplasmático, que actúan como sitios de acople para proteínas de señalización celular de dominios SH2, incluida la STAT5; encargada de la maduración eritroide en los estadios finales.



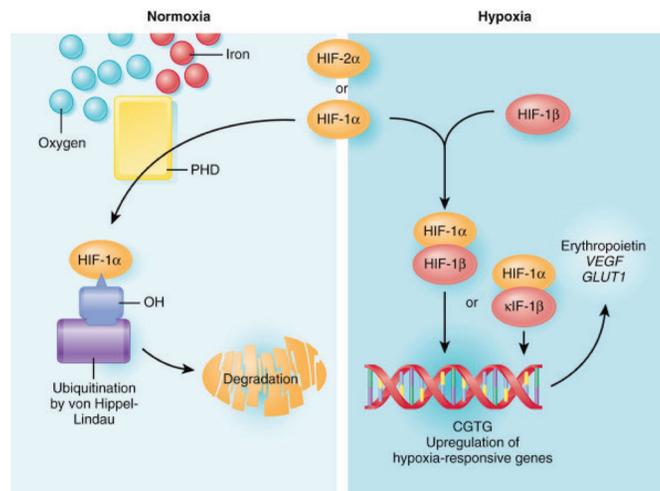
Fuente: tomado de (23).

## Detección de oxígeno, adaptaciones agudas y crónicas

En condiciones normales, la producción de EPO está mediada por la hipoxemia, la cual lleva a una disminución del suministro de oxígeno a los tejidos. La hipoxemia aguda conduce al inicio de una cascada de eventos adaptativos, en humanos las células quimiosensibles que detectan oxígeno sufren una despolarización rápida de la membrana, generando potenciales de acción, afluencia de iones de calcio y liberación de neurotransmisores que estimulan el tronco encefálico; que controla los sistemas respiratorio y cardiovascular. Las células quimiosensibles se encuentran en las células glómicas del cuerpo carotídeo, en la bifurcación de las arterias carótidas. Los neurotransmisores liberados activan las terminaciones nerviosas del nervio sensorial del cuerpo carotídeo, transmitiendo al SNC la orden de aumentar la ventilación. Además, hay cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca para maximizar el suministro de oxígeno. Durante la hipoxia crónica cuando el cuerpo carotídeo está permanentemente activo, hay un aumento importante de su tamaño debido al incremento de capilares y reducción marcada de la distancia media desde los capilares hasta el borde de las células quimiorreceptoras (23).

En la respuesta a la hipoxia crónica, aparecen múltiples mecanismos compensatorios durante varios días dentro de los riñones (producción de EPO). La estimulación hipóxica da origen a la producción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), el factor principal responsable de la activación transcripcional del gen EPO. El sistema transcripcional HIF es un regulador maestro de la respuesta hipóxica que controla una gran cantidad de genes en diferentes tipos de células. HIF-1 es una proteína heterodimérica que consiste en HIF-1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ , la cual es necesaria para el desarrollo normal del corazón, vasos sanguíneos y células sanguíneas. Los niveles de HIF-1 $\alpha$  aumentan exponencialmente a medida que disminuye la concentración de oxígeno. El HIF-1 facilita el suministro de oxígeno corporal a través de la regulación de la expresión de productos genéticos involucrados en el metabolismo de la energía celular y el transporte de glucosa, angiogénesis, eritropoyesis y metabolismo del hierro, regulación del pH, apoptosis, proliferación celular e interacciones célula-célula y célula-matriz. Los genes diana del HIF son: fosfoglicerato quinasa, transportador de glucosa-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y EPO (30).

**Figura 4.** Representación esquemática de la relación entre la detección de hipoxia y a producción de eritropoyetina. GLUT, transportador de glucosa 1; HIF, factor inducible por hipoxia; PHD, prolina hidroxilasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.



Tomado de (23).

## Poliglobulia en el fumador

En cuanto a la presencia de poliglobulia en el paciente fumador, vale la pena destacar que este es un hallazgo frecuente. Dentro de los mecanismos que explican su fisiopatología es importante mencionar en un primer momento la hipoxemia inducida por el tabaco y todas las alteraciones fisiológicas reguladoras, mencionadas previamente, que esta desencadena en el cuerpo humano; así como el efecto propio del tabaquismo como factor causal principal y contribuyente a la presentación específica del síndrome de Gaisböck; descrita previamente (2,6,31).

En adición a los dos mecanismos mencionados anteriormente, vale la pena hacer énfasis en la acción que ejerce el tabaquismo sobre la eritropoyesis y cómo este puede llegar a afectar la masa eritrocitaria, manifestación presente comúnmente en el síndrome de Gaisböck. Se ha encontrado que los individuos sanos fumadores pueden presentar un índice de hematocrito superior al de los no fumadores; y como se mencionó previamente hasta un 3-5 % de los fumadores, en ausencia de enfermedades que afectan el parénquima pulmonar o cualquier otra causa de hipoxemia, pueden debutar con valores de masa eritrocitaria aumentada, presentando policitemias absolutas, comparables con niveles observados en pacientes que padecen policitemia vera. Se ha estimado de igual manera que la supresión del estímulo tabáquico conduce en el plazo de meses a la normalización de los valores tanto de masa eritrocitaria como de hematocrito (2,6,31).

En el paciente sano, la eritrocitosis del fumador se ve relacionada con una adecuada elevación en la producción de EPO, todo esto en el contexto de mecanismo de respuesta fisiológica ante el estímulo hipóxico producido por el consumo de tabaco, que genera aumento en la producción de la hormona por parte de los sensores renales (2).

El origen del trastorno de hipoxia celular no se debe a una disminución en la presión arterial de oxígeno, ni a una alteración en la función respiratoria; sino que por el contrario se debe principalmente al monóxido de carbono (CO) (2,32,33). En un primer momento el CO que al unirse a la

hemoglobina, formando la carboxihemoglobina (HbCO), disminuye la capacidad de ésta para transportar el oxígeno hacia los tejidos. Esto se logra gracias a la afinidad del CO a la hemoglobina 200-250 veces mayor que la del oxígeno. Es decir que la molécula de Hb bloqueada por la asociación con CO es ineficaz en cuanto al transporte de oxígeno (O) tisular. La segunda explicación fisiológica consiste en que el CO aumenta la afinidad de la Hb que queda libre, es decir la que no está unida al CO, al oxígeno, alterando así su liberación. Por ende la curva de saturación de la hemoglobina se desvía hacia la izquierda y la P50 (presión parcial de oxígeno necesaria para conseguir una saturación de la hemoglobina del 50 %) se disminuye.

Es decir, que en los pacientes fumadores en teoría debería presentarse un aumento de HbCO, a comparación de aquellos individuos no fumadores. Basados en esta teoría, se han realizado estudios que así lo demuestran. Un estudio de Arabia Saudita encontró que el nivel promedio (desviación estándar [DE]) de COHb en 601 fumadores de cigarrillos fue del 6,47 % (2,73). Esto se comparó con los no fumadores cuyo COHb fue 1,60 % (0,70),  $P < 0.001$ . Un estudio español que utilizó oximetría de pulso de CO en 228 sujetos mayores de 18 años encontró niveles de COHb de 1,9 % para los no fumadores, 5,2 % en aquellos que fumaban de 1 a 10 cigarrillos / día y 9,6 % en aquellos que fumaban más de 20 cigarrillos / día (34). De acuerdo a la literatura médica en los individuos no fumadores los valores de HbCO oscilan entre un 0,3 y 2,5 %; los cuales son producto de la mínima producción endógena derivada del catabolismo de la Hb, contaminación industrial o urbana, mientras que en los pacientes fumadores pueden encontrarse valores superiores a un 10-20 % e incluso rangos compatibles con intoxicación, llegando a valores superiores limítrofes de 37 % (35).

Con lo anterior se puede demostrar la variabilidad de la COHb dependiente de varios criterios, es importante mencionar la influencia que tienen factores como la calidad del tabaco, algunos materiales usados como el papel filtro, el número de inhalaciones, y el tiempo transcurrido desde el último cigarrillo que se consumió, en los valores

que se reportan y en los rangos de variabilidad que estos pueden presentar en cada paciente (35).

Continuando con la explicación fisiopatológica de la policitemia en el paciente fumador, es importante mencionar que la caída de la saturación arterial de oxígeno producida por el CO del tabaco, es la encargada de generar la reducción del contenido de oxígeno arterial; dicha reducción es la que desencadena verdaderamente la hipoxia tisular, y por consiguiente la activación de la respuesta eritropoyética fisiológica reguladora, explicada previamente. Es decir, que en este contexto la policitemia se presentaría como un mecanismo de adaptación ante los cambios que se presentan por la disminución de entrega de oxígeno en la célula *inducido principalmente por el CO* (2).

En adición a la disminución de la capacidad de transporte de por parte de la Hb, al sustituir los puntos de unión con el oxígeno, el CO aumenta la afinidad de los grupos Hem- restantes por el gas respiratorio y desplaza la curva de disociación hacia la izquierda como se mencionó previamente. Dicho desplazamiento altera la liberación de oxígeno a nivel periférico, sin que la carga pulmonar se vea favorecida. Esta modificación en la curva de disociación dificulta aún más la entrega de oxígeno a los tejidos, se considera que por cada 5 % de aumento en la cantidad de HbCO, la p50 disminuye entre 1,25 y 2,0 mmHg (2,32,36). El descenso de la oxigenación periférica, no desencadenan mecanismos reguladores intraeritrocitarios, sino que se ha visto por el contrario que no se presenta aumento del 2-3 difosfoglicerato, el cual es un polianión producido en el metabolismo de la glucólisis abundante en el eritrocito ya que se une a la Hb impidiendo la inhibición enzimática, este metabolito es el encargado de regular la afinidad de la unión de la Hb al oxígeno en relación a la presión de este en los pulmones. En los pacientes sanos que se trasladan a un lugar con mayor altitud donde la presión de oxígeno es menor, la concentración del 2-3 difosfoglicerato aumenta, disminuyendo la afinidad de la Hb por el oxígeno y liberando la cantidad necesaria de este a los tejidos, situación inversa se presenta cuando el paciente se traslada de un lugar de menor presión de oxígeno a uno de mayor (2,37).

Se considera que en los pacientes fumadores no se presenta este mecanismo de adaptación a la presión de oxígeno disminuida, mediada por el 2-3 difosfoglicerato ya que en estos pacientes no hay una estimulación de la síntesis del 2-3 difosfoglicerato. La hipoxia inducida en estos pacientes por el CO no aumenta la proporción de moléculas de Hb desoxigenada a las que teóricamente se unirá el metabolito (2,38).

## Manifestaciones clínicas

Por lo general los síntomas que presentan o refieren los pacientes se relacionan al aumento de la masa eritrocitaria, sin importar la causa de la eritrocitosis, se produce de forma característica, una coloración rojiza de la cara, partes acras y mucosas. Además se genera hiperviscosidad y reducción del flujo sanguíneo que se puede manifestar en forma de tinnitus, cefaleas y mareos, y provocar manifestaciones de insuficiencia vascular de la microcirculación. Sin embargo la mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos.

La presencia de eritromelalgia (eritema con sensación de quemazón en dedos o planta de los pies que mejoran con el frío), prurito, hemorragias y fenómenos trombóticos son hallazgos frecuentes, en casos de policitemia vera y no en el caso del síndrome de Gaisböck (39).

A su vez, sintomatología similar ha sido descrita en “Conceptos básicos aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria” por M. A. Canales Albendea y F. Hernandez Navarro (8), que hacen referencia a manifestaciones clínicas que incluyen aparición de cefaleas, mareo, tinnitus y rubicundez facial, acompañados de hemorragias y fenómenos trombóticos.

De igual manera se ha descrito una clara relación entre la eritrocitosis, aumento en la viscosidad de la sangre y consecuentemente el riesgo de trombosis. El seguimiento durante 34 años de una cohorte Framingham reportó asociación entre un grupo de pacientes con aumento del volumen celular y el riesgo cardiovascular (7).

En cuanto a la sintomatología reportada específicamente para los pacientes en quienes se considera, presentan síndrome de Gaisböck se reporta en

la literatura médica, manifestaciones tales como episodios de cefaleas, trastornos visuales, vértigos, parestesias, dolor torácico, mareos, fatiga, sudoración y prurito, acompañado de sensación de ansiedad con predisposición a obesidad y eventos tromboembólicos (2,40,41). De igual manera en el estudio realizado por J. Robert Smith y Stephen A, el síntoma referido de mayor prevalencia en los pacientes fumadores, eran cefalea y fatigas, los cuales desaparecieron tras la eliminación del consumo de tabaco (2,6).

## Conclusiones

Existe una relación entre la policitemia y el tabaquismo, la cual ha sido demostrada no solo por los valores de hemoglobina y hematocrito presentes en pacientes fumadores y no fumadores, sino también por la normalización de los índices tras la erradicación del consumo de tabaco. No obstante, la policitemia del fumador conduce a una mayor producción de eritropoyetina, la cual actúa sobre los progenitores normales de glóbulos rojos y aumenta así su producción; gracias a estímulos como la hipoxemia y el incremento del valor de carboxihemoglobina de 1-5 % dependiendo de la cantidad de cigarrillos. Varios estudios coinciden en el hallazgo de niveles aumentados del valor de hematocrito en 3-5 % de los fumadores. Ahora bien, en cuanto al síndrome de Gaisböck, de acuerdo a la literatura médica, se puede afirmar que éste ha sido descrito desde hace muchos años y que de acuerdo a su fisiopatología comparte diferentes factores con los mecanismos fisiológicos que subyacen la eritrocitosis del paciente fumador, motivo por el cual se podría sugerir que dicho síndrome es una de las manifestaciones que se presentan en los pacientes fumadores.

Además, cabe resaltar la importancia de los valores tanto de hemoglobina como de hematocrito, que no se limitan para la evaluación del paciente que presenta alteraciones hematológicas, sino son utilizados también en un gran espectro de patologías, siendo una de las principales herramientas para la evaluación paraclínica completa del paciente. Por ello la adecuada interpretación de dichos parámetros, dentro de un contexto de

tabaquismo permitiría no solo la identificación de pacientes que padezcan eritrocitosis, sino también aquellos que se encuentren en población de riesgo para desarrollar complicaciones que trae consigo el tabaquismo.

## Agradecimientos

Este artículo es producto del Proyecto de Iniciación Científica PIC MED 3263 vigencia 2020-1 de la Facultad de Medicina, avalado y Financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

## Conflicto de interés

Ninguno

## Referencias

1. Pérez López R, Mitat A. Protocolo diagnóstico de la poliglobulia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(20):1180-1183.
2. Álvarez-Sala JL. Poliglobulias secundarias hipóxicas. *Archivos de bronconeumología*. 1989;25(7):282-294.
3. Chiappe G. Eritrocitosis no clonales. *Hematología*. 2017;21:388-397.
4. Bates I. Intervalos de referencia y valores normales. Mitchell Lewis S, Bain BJ, Bates I, editores. *Dacie y Lewis. Hematología práctica*. 12ma ed. Barcelona: Elsevier. 2018;8-17.
5. Kremyanskaya M, Najfeld V, Mascarenhas J, Hoffman R. The Polycythemias. *En: Hoffman R, Benz EJ, Heslop H, Weitz J, editores. Hematology: Basic Principles and Practice*. 7.ª ed. Filadelfia: Elsevier. 2018;1071-1105.
6. Robert Smith J, Landaw SA. Smoker's polycythemia. *The New England Journal of Medicine*. 1978;298(1):6-9
7. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The Diagnosis and Management of Erythrocytosis. *BMJ*. 2013;(347):1-6.
8. Canales Albendea MÁ, Hernández Navarro F. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine*. 2008;10(20):1305-1310.
9. Verstovsek S. Información sobre la policitemia vera [en línea]. Nueva York: The Leukemia & Lymphoma Society; [actualizado 2012 Agosto; citado 2020 Mayo].

- Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_polycythemiavera.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_polycythemiavera.pdf).
10. Pasquali Moretti M, Moretti M, Amorim AP, Borguezan Daros C, Mamôru Sakae T, Feldman Moretti GR. Policitemia vera: relato de caso. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2008;37(3):76-79.
  11. Fernández Delgado N, Martínez Ferruffino D, Román Torres R, Amor Vigil AM, Fundora Sarraff T, Macía Pérez I *et al*. Policitemia Vera en la era del Jak: breve análisis del diagnóstico después de su introducción. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2015;31(2):127-137.
  12. Charles A. Hall. Gasibock's Disease: Redefinition of an Old Syndrome. *Arch Intern Med*. 1965;116(1):4-9.
  13. Ayala Díaz R, Galán Álvarez P, Martínez López J. Hematopoyesis. Eritropoyesis. *Fisiopatología eritroide. Medicina*. 2001;8(50):2613-2620
  14. Peng J. Introduction. *En: Kwang WJ, editor. International Review of Cell and Molecular Biology*, vol. 316. Chicago, IL: Academic Press; 2015; 159-182
  15. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *AEPap Congreso de Actualización Pediatría*. 2019;3(1):507-528.
  16. Gho Brito C. Regulación de la eritropoyesis [Monografía en internet]. 1. Escuela de postgrados, Universidad de Chile, Facultad de Medicina; Universidad de Chile; [28 de Mayo de 2020]. [https://g-se.com/uploads/blog\\_adjuntos/epo.pdf](https://g-se.com/uploads/blog_adjuntos/epo.pdf)
  17. Peñuela OA, Gómez LA. Eritropoyetina: más allá de la proliferación y maduración eritroide. *Revista Med*. 2010;18(1):67-76.
  18. Jacobson L O, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the Kidney in Erythropoiesis. *Nature*. 1957;179 :633-634
  19. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Eng J Med*. 1997;336:933-938.
  20. Verfaillie C. Anatomy and Physiology of hematopoiesis. *En: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., eds. Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 2000;13:139-154.
  21. Papayannopoulou I. Biology of erythropoiesis, Erythroid Differentiation, and maturation. *En: Hoffman R, Benz EJ. Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McClave P, eds. Hematology: basic principles and practice*. Nueva York: Churchill Livingstone. 2000;15:202-219.
  22. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of Committed Erythroid BFU-E and CFU-E Progenitors does not Required Erythropoietin or the Erythropoietin Receptor. *Cell*. 1995;83:59-67
  23. Kremyanskaya M, Najfeld V, Mascarenhas J, Hoffman R. The Polycythemias. *En: Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J et al. Hematology: Basic Principles and Practice*. 7.ª ed. Zólochiv: Elsevier; 2018:1071-1105.
  24. Sirén AL, Fasshauer T, Bartels C, Ehrenreich H. Therapeutic Potential of Erythropoietin and its Structural or Functional Variants in the Nervous System. *Neurotherapeutics*. 2009;6(1):108-127.
  25. Masuda S, Okano M, Yamagishi K. A Novel Site of Erythropoietin Production. Oxygen-dependent Production in Cultured Rat Astrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994;269:19488-93.
  26. Ribatti D, Vacca A, Roccaro A M, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an Angiogenic Factor. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(10):891-896.
  27. Weiss MJ, Keller G, Orkin SH. Novel Insights into Erythroid Development Revealed Through in Vitro Differentiation of GATA-1-/- Embryonic Stem Cells. *Genes and Development*. 1994;8:1197
  28. Chu X, Cheung J, Barber D, Birnbaumer L, Rothblum L, Conrad K. Erythropoietin Modulates Calcium Influx Through TRPC2. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:34375-82.
  29. Kurtz A, Wenger RH, Eckardt K. Hematopoiesis and the Kidney. *En: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M. Seldin and Giebisch's The Kidney*. 5.ª ed. New Haven: Elsevier; 2013. p.3087-3124.
  30. Volker. H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013;27(1):41-53
  31. Balcerzak SP, Bromberg PA. Secondary polycythemia. *Semin Hematol*. 1975; 12:353-382.
  32. Sagone AL, Balcerzak SP. Smoking as a cause of erythrocytosis. *Ann Intern Med*. 1975;82:512-515.
  33. Alvarez-Sala JL, Villegas A, Sicilia JJ, Serrano R, Plaza S, Espinos D. Hemoglobina, carboxihemoglobina y curva de saturación de la oxihemoglobina en fumadores sanos. *Med Clin*. 1984;83:9-13.
  34. Dorey A, Scheerlinck P, Nguyen H, Albertson T. Acute and Chronic Carbon Monoxide Toxicity from Tobacco Smoking. *Military Medicine*. 2019;185(1-2):61-67.
  35. Waid NJ, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhemoglobin levels. *Thorax*. 1981;36:366-369.
  36. Sagone AL, Lawrence T, Balcerzak SP. Effect of smoking on tissue oxygen supply. *Blood*. 1973;41:845-851.

37. Tárraga García L, Smilg Nicolás C. Transporte de gases. La hemoglobina [Sede Web]. Ciudad de Murcia: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia. Disponible en: [http://www.ffis.es/volviendoalobasico/4transporte\\_de\\_oxgeno.html](http://www.ffis.es/volviendoalobasico/4transporte_de_oxgeno.html)
38. Alvarez-Sala Walther JL, Espinos Pérez D. El transporte de los gases respiratorios por la sangre. *Medicine* 1989; 26:1048-1060.
39. Montes Gaisán C, Batlle A, Núñez J, Insunza A. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(20):1187-119.
40. Dolí DC, Greenberg BR. Cerebral thrombosis in smoker's polycythemia. *Ann Intern Med*. 1985;102:786-787.
41. Humphrey PRD, Du Boulay GH, Marshall J. Cerebral blood flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet*. 1979;2:873-877.
42. Golde DW, Hocking WG, Koeffler HP, Adamson JW. Polycythemia: mechanisms and management. *Ann Intern Med*. 1981;95:71-87.
43. Zhang P. Pu.1 inhibits GATA-1 function and erythroid differentiation by blocking GATA-1 DNA binding. *Blood*. 2000; 96:2,641-2,648.
44. Gabrilove J. Overview: Erythropoiesis, anemia, and the impact of erythropoietin. *Semin Hematol*. 2000;37(6):1-3.
45. Bert P. La Pression Barometrique. *Recherches de physiologie experimentale*. Masson, París; 1878.
46. Reissmann K R. Studies on the Mechanism of Erythropoietin Stimulation in Parabolic Rats during Hypoxia. *Blood*. 1950;5:347-380
47. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of Committed Erythroid BFU-E and CFU-E Progenitors does not Required Erythropoietin or the Erythropoietin Receptor. *Cell*. 1995;83:59-67
48. Sathyanarayana P, Dev A, Fang J, Houde E, Bogacheva O. EPO Receptor Circuits for Primary Erythroblast Survival. *Blood*. 2008;111(11):5390-5399.
49. Jacobs K. Isolation and Characterization of Genomic and cDNA Clones of Human Erythropoietin. *Nature*. 1985;313:806
50. Motoyama N, Kimma T, Takahashi T, Watanabe T, Nakano T. Bcl-x Prevents Apoptotic Cell Death of Both Primitive and Definitive Erythrocytes at the End of Maturation. *The Journal of Experimental Medicine*. 1999;189:1691-1698.



## Lactancia materna y el desarrollo del ciclo circadiano en el niño

Laura Carolina Rodríguez M<sup>a</sup> ■ María Victoria Rueda B<sup>b</sup> ■ Jesús María Varela M<sup>c</sup>

**Resumen:** La regulación del ciclo sueño-vigilia en el recién nacido se ve influenciado por diversos aspectos, entre ellos la *ritmicidad* de la alimentación, la calidad de la nutrición y el periodo de descanso. Por ello es importante que la madre realice una buena lactancia, con la cual le brinde a su hijo un óptimo y sano desarrollo, logrando demostrar de manera concluyente que la leche materna se convierte en su primera fuente de alimentación por sus altos compuestos nutricionales como los aminoácidos, de los cuales, el triptófano (Tryp) es fundamental al ser precursor de la melatonina y la serotonina. Estas últimas interactúan de manera directa en este período del ciclo. De igual manera, la sensibilidad a la luz también aporta en la maduración adecuada, estimulando el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo para que cumpla su función de reloj biológico. Una vez conocidos estos aspectos, se busca describir la relación existente entre los componentes de la leche materna y los estadios del desarrollo del ciclo circadiano en el niño, ejecutando una revisión sistemática y tomando como base artículos intrínsecamente relacionados entre la lactancia y la cronobiología, específicamente, el estudio de las necesidades óptimas de alimentación por parte de la madre durante la gestación y su influencia con el ciclo sueño-vigilia del bebé.

**Palabras clave:** ciclo circadiano; lactancia materna; triptófano; melatonina; periodo luz-oscuridad

- 
- a** Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Integrante del semillero del Grupo de Investigación CATCH. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
  - b** Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Integrante del semillero del Grupo de Investigación CATCH. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
  - c** Médico cirujano - fisioterapeuta, Magister en fisiología. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Correspondencia: Laura Carolina Rodríguez M. u0402194@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ª n.º 49-00. Bogotá D. C., Colombia.

## *Breastfeeding and circadian cycle development in children*

**Abstract:** Regulation of the sleep-wake cycle in the newborn is influenced by various aspects, including the rhythmicity of the diet, the nutrition quality and resting period. Therefore, it is important for the mother to perform a proper lactation so that she fosters her child's optimal and healthy development, achieving a conclusive demonstration that breast milk becomes the first source of food because of its high nutritional compounds such as amino acids; where tryptophan (Tryp) is essential as a precursor of melatonin and serotonin that interact directly in this period of the cycle. Similarly, sensitivity to light also contributes to their proper maturation, stimulating the suprachiasmatic nucleus (scn) of the hypothalamus to fulfill its biological clock function. Once these aspects are known, the aim is to describe the relationship between the components of breast milk and the child's circadian cycle stages of development by carrying out a systematic review, based on articles intrinsically related to lactation and chronobiology, specifically, the study of the mother's optimal feeding needs during pregnancy and their influence on the baby's sleep-wake cycle.

**Key words:** breastfeeding; circadian cycle; light-dark period; melatonin; tryptophan

## Introducción

El ciclo circadiano comprende un compendio de estructuras y sustancias para su regulación; desde el desarrollo de piezas anatómicas, como el núcleo supraquiasmático, hasta la calidad del consumo de alimentos por la madre durante la gestación y especialmente los primeros seis meses de vida del niño. El triptófano es uno de los principales componentes de la alimentación al ser un aminoácido precursor de importantes elementos como neurotransmisores y hormonas capaces de inducir el sueño en determinadas horas del recién nacido, beneficiando la calidad de vida del binomio madre-hijo.

## Objetivos

### General

Describir la relación existente entre los componentes de la leche materna y el desarrollo del ciclo circadiano en el recién nacido.

### Específicos

- Conocer la relación de los diferentes compuestos que se hallan en la regulación del desarrollo del ciclo circadiano en el recién nacido.
- Señalar la importancia del aminoácido triptófano como uno de los componentes de la leche materna.
- Describir la relación que existe entre la correcta alimentación de la madre y la regulación del ciclo sueño/vigilia del niño.

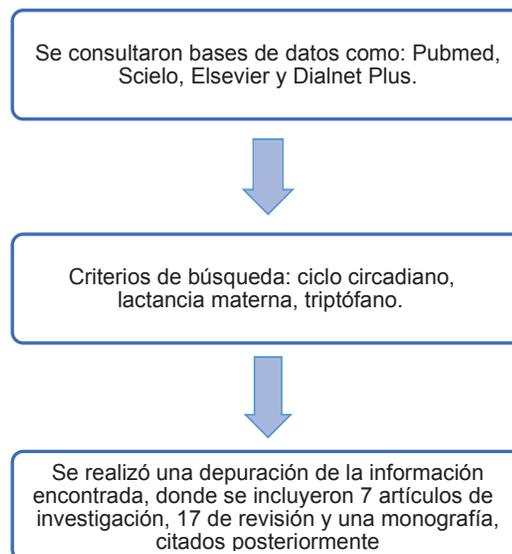
## Metodología

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos ofrecidas por la Universidad Militar Nueva Granada. Dentro de los criterios de inclusión se establecieron los términos: “lactancia materna” y “ritmo circadiano”; al igual, el tiempo, establecido fue de 10 años, sin excluir los artículos clásicos (Figura 1).

## Resultados

Los artículos encontrados acerca del tema fueron escasos. Sin embargo, en el desarrollo del presente trabajo se efectuó una cautelosa depuración de información, hallando artículos de: investigación, revisión y monografías.

**Figura 1.** Flujograma para la selección de artículos



Fuente: elaboración propia.

## Discusión

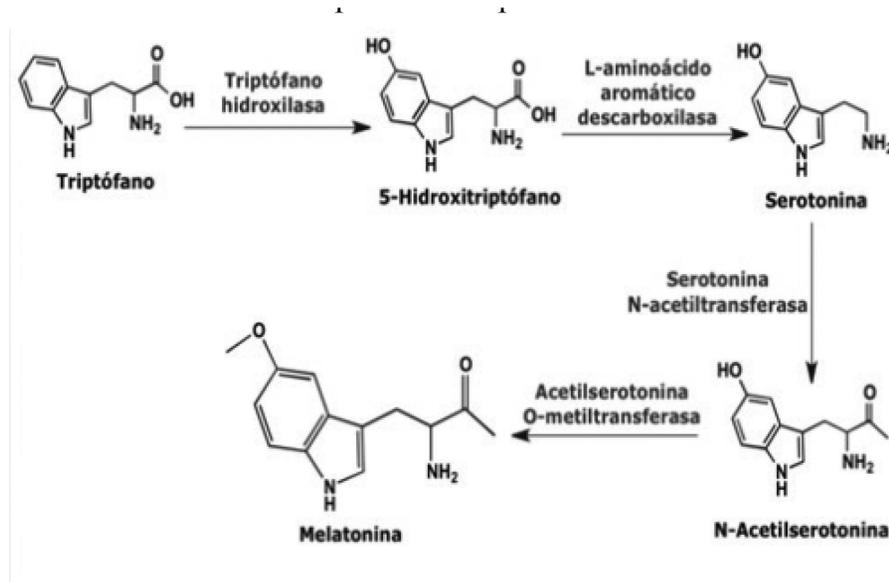
### *Influencia de la lactancia materna en el ciclo circadiano del bebé*

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda la leche materna como exclusiva fuente de alimentación para el infante en sus primeros seis meses de vida, gracias a que brinda el aporte de nutrientes requerido para su crecimiento; siendo la fuente de lácteos más importante hasta los 2 años, complementada con otros alimentos. Para entender su importancia en el desarrollo del ciclo circadiano del bebé debemos conocer sus componentes y etapas (2), distinguiéndose como un fluido dinámico con 4 clases: la leche pretérmino, el calostro, la leche de transición y la leche madura.

La leche pretérmino contiene mayor cantidad de proteína y menor cantidad de lactosa que la leche madura, siendo esta combinación la más apropiada, debido a que el niño inmaduro tiene requerimientos elevados de proteínas. El calostro se produce durante los primeros cinco días después del parto, es un líquido amarillento y espeso de alta densidad y poco volumen, el cual contiene menos cantidades de lactosa, grasa y vitaminas hidrosolubles que la leche madura, y sí cuenta con mayor cantidad de proteínas, vitaminas liposolubles (E, A, K), carotenos y algunos minerales como sodio y zinc. La leche de transición es la que se produce entre el

día siete hasta el día quince postparto, presentando una disminución en las proteínas, vitaminas liposolubles e inmunoglobulinas por un aumento en el volumen de producción, contrario a las grasas que aumentan sus niveles. La leche madura aparece 15 o 20 días después del parto, contiene agua, proteínas, hidratos de carbono, grasas, minerales y vitaminas, hormonas y enzimas. Entre los compuestos de las 4 clases de leche uno de los más importantes es el triptófano, un aminoácido regulador del ciclo sueño-vigilia al ser precursor del neurotransmisor serotonina y la hormona melatonina (3,10,11,14).

**Figura 2.** Síntesis de la melatonina a partir del triptófano



Fuente: tomado de (17).

El ciclo circadiano integra un conjunto de estructuras que regulan y coordinan el periodo sueño-vigilia, sincronizando a su vez la fase de luz-oscuridad natural. El desarrollo del ciclo en el niño comienza dentro del útero con la formación de zonas anatómicas como el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual posee la función de reloj central al estar estimulado por la cantidad y la variación de la luz que penetra en la retina. Al procesar esta señal, se envía información por

medio de fibras simpáticas a la glándula pineal, responsable de la síntesis y liberación de melatonina (13,17). A pesar de ello, la sincronización del sistema circadiano dentro del útero es guiada por la influencia circadiana de la madre, por lo que tras el nacimiento el niño es inmaduro para encauzar el ritmo normal de 24 horas, necesitando un tiempo para lograr la adaptación al mismo (1,8,21).

La influencia de la madre sobre el desarrollo del ciclo circadiano se visualiza en las primeras etapas

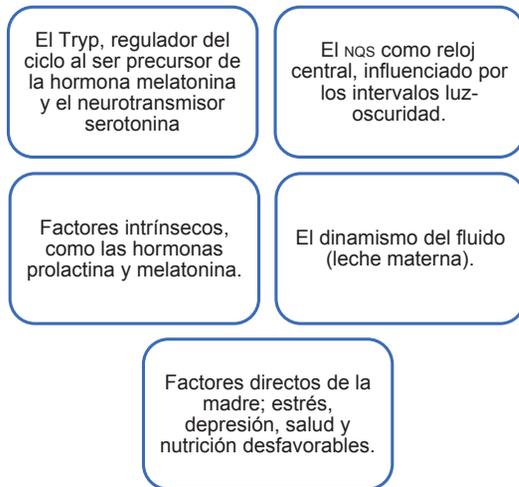
de vida del niño por medio de la lactancia materna y las variaciones luz-oscuridad, de esta manera se fomenta la adaptación al nuevo medio al que se ve expuesto. El Dr. Ignacio Chávez menciona en *Desarrollo de los ritmos biológicos en el recién nacido* “Durante los primeros 28 días de vida extrauterina se llevan a cabo una serie de procesos adaptativos entre los cuales existen modificaciones de valores en variables fisiológicas indispensables para la supervivencia en un medio externo hostil para el pequeño individuo” (1), en este lapso de tiempo, el recién nacido a término cuenta con un sistema circadiano desarrollado para adquirir la capacidad de enfrentarse y adaptarse a las variaciones ambientales como la temperatura y el período luz- oscuridad, de ahí que sea capaz de generar las hormonas y metabolitos requeridos para la regulación.

Durante la gestación, el feto utiliza señales humorales que atraviesan de la placenta, las cuales se consideran como una variedad de estímulos no fóticos e incluyen modificaciones nutricionales y hormonales provenientes directamente de la madre. Su influencia en el desarrollo del sueño o el ciclo circadiano del bebé no solo depende de la lactancia, sino que también de muchos otros mecanismos como los presentes en el embarazo: hormonas como la prolactina y la melatonina. El estrés materno, depresión y mala salud materna cobran gran importancia, especialmente en el último trimestre (3,4). La prolactina y la melatonina aumenta su secreción en forma continua durante la tarde-noche, entre las 20 y las 22 horas, y disminuyen en el día, donde la prolactina alcanza su pico máximo entre las 5 y 7 a.m. La melatonina es una hormona sincronizada principalmente por el ciclo luz-oscuridad y secretada de manera primaria por la glándula pineal (12). Se produce propiamente en el niño a los 3 o 4 meses de edad, e incrementa sus niveles a lo largo de la infancia hasta los 8 y 10 años. Cumple un rol importante en la regulación del ciclo circadiano del bebé al disminuir la actividad gastrointestinal y favorecer el sueño nocturno por sus altas concentraciones en la noche. Adicionalmente, esta hormona también posee propiedades antiinflamatorias, cronobióticas y antioxidantes (4,18,19).

De igual manera, el ciclo circadiano del niño se afecta por la alimentación materna (9), observándose una relación importante en la composición de la leche y el ciclo, dependiendo esencialmente de la presencia de aminoácidos, en particular de aquellos con ritmo circadiano como el triptófano, que actúa como pre cursor de la hormona melatonina que está presente desde la primera etapa de la leche (calostro), cumpliendo la función de soporte mientras finaliza la maduración de su glándula pineal para su propia producción. Su concentración fluctúa por la cantidad de alimentos que posean Tryp presentes en la dieta de la madre y por la calidad y duración del sueño de esta (3-5,15,16).

Entre los alimentos que presentan gran cantidad de melatonina se encuentran las carnes (res, pollo, pescado), los cereales, la leche humana y de animal; siendo la ingesta de estos su principal fuente, tanto en la madre como en el niño, razón por la cual son utilizados como tratamiento para trastornos del sueño (20,22). Tal como se demuestra en Cubero *et al.* en *Improving the Quality of Infant Sleep Through the Inclusion at Supper of Cereals Enriched With Tryptophan, adenosine-5'-phosphate, and uridine-5'-phosphate*, un estudio donde se evaluó si la administración de cereales enriquecidos con estos nutrientes facilitaba el sueño en los niños, al ser administrados en concentraciones de 225 mg de triptófano, 5,3 mg de adenosina-5'-P y 6,3 mg de uridina-5'-P por 100 g. Por medio de este estudio lograron comprobar que el consumo de cereales enriquecidos con estos nutrientes mejoró el sueño a pesar de la variación en la leche infantil utilizada, apoyando el concepto de que la alimentación sí influye en el ritmo de sueño/vigilia (20). Por otro lado, en *Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle* y *Chrononutrition: use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan*, un estudio con leche materna y leche de fórmula, en donde el elemento común en el alimento suministrado era el triptófano, concluyeron que este aminoácido genera un suministro de la hormona melatonina que ayuda a consolidar y desarrollar el ciclo (23, 24).

**Figura 3.** Elementos que influyen el desarrollo del ciclo sueño-vigilia



Fuente: Elaboración propia.

## Conclusiones

La regulación de la leche materna está estrechamente relacionada con el dinamismo del fluido, debido a que se ve enfrentada a diferentes cambios a lo largo del tiempo, según necesidades del niño y estado de salud de la madre. Entre estos cambios se observa la variación de su contenido, especialmente el de los lípidos y los aminoácidos (2,3), siendo de gran importancia por su función precursora y activadora de hormonas, neurotransmisores y centros activos neuronales. De ahí la importancia de suministrar la leche en el momento de su extracción para que los componentes cumplan su mecanismo de regulación, debido a que estos fluctúan de manera natural con el ciclo circadiano (25). Sin embargo, diversos estudios demuestran que el estado emocional de la progenitora puede afectar la composición del líquido, haciendo que los hijos de madres deprimidas, ansiosas, somnolientas y, con bajo estado de ánimo, presenten más despertares nocturnos y problemas para dormir, afectando la salud del bebé y de la madre (6,7).

Es importante resaltar la carencia de artículos que versen sobre la relación directa entre la alimentación de la madre y el desarrollo del ciclo circadiano; así como estudios que den a entender la

importancia y a su vez la diferencia existente entre lactar al recién nacido directamente del seno de la madre o alimentarlo con la leche extraída del seno materno, esto frente al buen desarrollo del ciclo sueño/vigilia, por lo que sería muy significativo que se realizarán más estudios que tengan gran relevancia y trabajen más de fondo este tema.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado por las autoras.

## Financiación

El desarrollo del trabajo se realizó a través del PIC-MED 3102, aprobado y financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

## Agradecimientos

Queremos agradecer en primer lugar a Dios por permitirnos desarrollar este proyecto. De igual manera, agradecer a la Dra. Esperanza Fajardo y al Dr. Jesús María Varela por ser nuestra guía, por su entrega y paciencia. A la universidad Militar Nueva Granada por darnos la oportunidad de realizar este artículo con el fin de impulsar nuestro crecimiento académico y personal.

## Referencias

1. Ángeles MC, Vázquez SR, Palma M, Ubaldo L, Cervantes G, Rojas A *et al.* Desarrollo de los ritmos biológicos en el recién nacido. Cátedra Especial “Dr. Ignacio Chávez”. Rev. Fac. Med. [en línea]. 2013 junio;56(3). [cerca de 10 pantallas] Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422013000700005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000700005).
2. Hahn-Holbrook J, Saxbe D, Bixby C, Steele C, Glynn L. Human milk as “chrononutrition”: implications for child health and development. *Pediatric Research* [en línea]. 2019;85(7):936-942. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.umng.edu.co/pubmed/30858473>.
3. Sánchez C, Cubero J, Sánchez J, Franco L, Rodríguez A, Rivero M *et al.* Evolution of the circadian profile of

- human milk amino acids during breastfeeding. *Journal of Applied Biomedicine*. 2013;11(2):59-70.
4. Arboledas G, Ferrández C. Lactancia materna y sueño ¿Se potencian o dificultan? *Canarias pediátrica* [en línea]. 2015;39(2):66-70. Disponible en: <https://docplayer.es/11113263-Lactancia-materna-y-sueno-se-potencian-o-dificultan.html>.
  5. Cubero J, Moratinos A, Rivero M, Barriga C. Crononutrición: El rol del aminoácido triptófano en las leches para lactantes como inductor del sueño. *Revista Española de nutrición comunitaria*. 2009;15(2):66-70. Disponible en: [http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/1.\\_Crononutricion.pdf](http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/1._Crononutricion.pdf).
  6. Figueiredo B, Dias C, Pinto T, Field T. Exclusive breastfeeding at three months and infant sleep-wake behaviors at two weeks, three and six months. *Infant Behavior and Development* [en línea]. 2017;49:62-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.umng.edu.co/science/article/pii/S0163638316300947>
  7. McGuire E. "Maternal and infant sleep postpartum". *Breastfeeding Review*. 2013 jul; 21(2):38-41. PMID 23957180.
  8. Sánchez C. Análisis circadiano de los componentes nutricionales de la leche materna implicados en el sueño / vigilia [tesis doctoral; internet]. [España] Universidad de Extremadura; 2011. Disponible en: <https://dialnet-unirioja-es.ezproxy.umng.edu.co/servlet/tesis?codigo=40944>
  9. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;104(3):646-662. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120881>.
  10. Schellhorn C, Valdés V. La leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca. [en línea] Unicef.cl. Diponible en: <https://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%201beneficios%20manual.pdf>.
  11. García R. Composición e inmunología de la leche humana. *Revista de la Acta Pediátrica Mexicana*. 2011;32(4):223-30.
  12. 34.º Congreso Argentino de Pediatría. Covertini, G. El sueño en la infancia: su implicancia en el desarrollo. [en línea] 2006 oct. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/organizacion/comitesnacionales/ped\\_amb/Suenio.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/organizacion/comitesnacionales/ped_amb/Suenio.pdf)
  13. Barriga C, Rodríguez A. Estado actual de la crononutrición en el niño. *Elsevier*. 2010;268-270. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281810700482>
  14. Aguilar, M; Fernández, M. Lactancia materna exclusiva [Monografía en línea]. *Revista facultad de medicina UNAM*. 2007;50(4). Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un074g.pdf>.
  15. Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero, M. *et al*. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro endocrinology letters*. 2005; 26(6):657-61.
  16. Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, Chartrand M, Bjørklund G. How important is tryptophan in human health? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;59(1):72-88. Doi: 10.1080/10408398.2017.1357534.
  17. Díaz, A. Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Arch Neurocién*. 2013;18:42-50. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/arcneue-2013/ane131h.pdf>
  18. Poza JJ, Pujol M, Ortega A, Romero O. Melatonina en los trastornos del sueño. *Elsevier*. 2018:1-11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485318302007>.
  19. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F *et al*. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):122-133. doi:10.1016/j.ejpn.2014.12.007
  20. Cubero J, Chanclón B, Sánchez S, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C. Improving the quality of infant sleep through the inclusion at supper of cereals enriched with tryptophan, adenosine-5'-phosphate, and uridine-5'-phosphate. *Nutr Neurosci*. 2009;12(6):272-280. doi:10.1179/147683009X423490.
  21. Serón-Ferré M, Torres-Farfán C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2001;25(6):363-370. doi:10.1053/sper.2001.29037.
  22. Pereira N, Naufel MF, Ribeiro EB, Tufik S, Hachul H. Influence of Dietary Sources of Melatonin on Sleep Quality: A Review. *J Food Sci*. 2020;85(1):5-13. doi:10.1111/1750-3841.14952
  23. Cubero J, Narciso D, Terrón P *et al*. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(4):360-366.
  24. Aparicio S, Garau C, Esteban S, Nicolau MC, Rivero M, Rial RV. Chrononutrition: use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan. *Nutr Neurosci*. 2007;10(3-4):137-143. doi:10.1080/10284150701455916

25. Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. *Nutr Neurosci*. 2018;21(3):151-161. doi:10.1080/1028415X.2016.1258446



# Eficacia y seguridad del Tofacitinib frente a otros medicamentos para el tratamiento de artritis reumatoide

Liseth Natalia Amaya Rey<sup>a</sup> ■ Karín Isabella Ángel Hernández<sup>a</sup> ■ Angélica María Campos Verbel<sup>a</sup> ■ Julián Andrés Gaviria Pinzón<sup>a</sup> ■ Maria Alejandra Nore Ramírez<sup>a</sup> ■ Carlos Andrés Parra Pinilla<sup>a</sup> ■ Ana María Poveda Sánchez<sup>a</sup> ■ Catherine Galvis Acevedo<sup>b</sup>

**Resumen:** Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica que afecta las articulaciones y la membrana sinovial. En este artículo se evalúan la seguridad y la eficacia del Tofacitinib por medio de una comparación con otros fármacos usados para tratar esta patología como los FARME sintéticos y biológicos.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases virtuales PubMed, Science Direct y Clinical Key. Se filtraron los artículos utilizando los criterios de inclusión y exclusión, para obtener un total de treinta artículos, entre ellos estudios clínicos tipo meta-análisis, revisión, cohorte y guías de práctica clínica.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron evidencia de la eficacia del Tofacitinib como monoterapia, y, al compararlo con el Metotrexato, FARME biológicos/sintéticos y en terapia combinada, los resultados de eficacia son muy similares. En cuanto a su seguridad, se observó una mayor incidencia de efectos adversos del Tofacitinib con respecto a otros fármacos. Entre los más importantes se hallaron disminución de hemoglobina, aumento de lipoproteínas y mayor incidencia de infecciones graves u oportunistas. En cuanto a costos, en Colombia, la monoterapia es más económica que la terapia combinada de Metotrexato-FARME biológico y FARME-FARME, siendo ésta última la más costo-efectiva, mientras que, en la NICE, se considera más costo-efectivo utilizar FARME convencionales y biológicos, con uso de Tofacitinib reservado para la artritis reumatoide activa grave/moderada que no responde a los tratamientos convencionales.

**Conclusiones:** Esta revisión permite brindar una perspectiva de cómo el Tofacitinib puede ser una alternativa en el manejo terapéutico de la Artritis Reumatoide a pesar de ser más nuevo que los demás fármacos. Sin embargo, se necesita profundizar en los efectos adversos que genera el Tofacitinib a

---

**a** Estudiantes de la Facultad de Medicina. IX semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

**b** Docente Cátedra Farmacología y Terapéutica Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Militar Nueva Granada. \*Correspondencia: Julian Andrés Gaviria Pinzón, u0401935@unimilitar.edu.co, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.ª n.º 49-00. Bogotá, Colombia.

corto y largo plazo, lo cual evita que este sea usado como primera línea para el tratamiento de tratar la Artritis Reumatoide.

**Palabras claves:** Artritis Reumatoide; Tofacitinib; eficacia; seguridad; FARME

## *Efficacy and safety of Tofacitinib versus other drugs to treat rheumatoid arthritis*

**Abstract:** Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that affects the joints and synovial membrane. This paper assesses the safety and efficacy of Tofacitinib by comparing it with other drugs used to treat this condition, such as synthetic and biological DMARDs .

**Methods:** The PubMed, Science Direct, and Clinical Key virtual bases were searched. The articles were filtered using inclusion and exclusion criteria to obtain a total of thirty articles, including meta-analysis, review, cohort clinical studies, and clinical practice guidelines.

**Results:** The obtained results evidenced the efficacy of tofacitinib in monotherapy, and when compared with methotrexate, biological/synthetic DMARDs and in mixed therapy, the efficacy results were very similar. In terms of safety, a higher incidence of adverse effects of tofacitinib was observed versus other drugs. The most important included: Decreased hemoglobin, increased lipoproteins, and increased incidence of severe or opportunistic infections. Monotherapy in Colombia is less expensive than the mixed therapy with methotrexate-biologic DMARD and DMARD-DMARD, the latter being the most cost-effective, whereas in NICE, it is more cost-effective to use conventional and biological DMARDs, reserving the use of tofacitinib for severe/moderate active rheumatoid arthritis that does not respond to conventional treatments.

**Conclusions:** This review provides an insight into how tofacitinib may be an alternative in the therapeutic management of rheumatoid arthritis despite being newer than other drugs. However, it is necessary to study in depth the adverse effects of tofacitinib in the short and long term that prevent it from being used as a first line for rheumatoid arthritis treatment.

**Keywords:** Efficacy; DMARDs; rheumatoid arthritis; safety; Tofacitinib

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que afecta a las articulaciones y las vainas tendinosas de la membrana sinovial. La AR tiene una prevalencia del 0,5 al 1% a nivel mundial, se presenta más en mujeres que en hombres y puede aparecer en cualquier edad, siendo más frecuente en mayores de sesenta años. Los factores de riesgo para presentar AR pueden ser genéticos, asociados a mutaciones en los genes HLA-DR, o ambientales como el tabaquismo y agentes infecciosos (bacterias, virus). Esta enfermedad se presenta cuando hay una respuesta del sistema inmune en la cual hay una migración de células inflamatorias al espacio articular, donde liberan citocinas proinflamatorias y proteasas que causan proliferación descontrolada de los tejidos sinoviales, aumento en la producción de líquido sinovial, erosión del cartílago y hueso y lesión en tendones y ligamentos. Por ello, los pacientes con AR presentan dolor, rigidez, deformidad y pérdida de la función de las articulaciones (1).

Para disminuir los efectos de la AR, un punto clave es hacer un diagnóstico temprano e iniciar tratamiento, teniendo en cuenta que no existe cura para esta enfermedad pero, si se trata desde etapas tempranas, las manifestaciones clínicas disminuyen en su severidad, generando un mejor estilo de vida para el paciente. En la actualidad se usan distintos grupos de fármacos para la artritis reumatoide, sin embargo, los más utilizados son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), que pueden ser biológicos o sintéticos (2). El fin del tratamiento para la AR es lograr una remisión o baja actividad de la enfermedad, pero existen obstáculos debido a que se deben hacer modificaciones terapéuticas oportunas en el caso de no haber mejoría o aumento de la severidad de la enfermedad; se conoce como “estrategia *treat to target*”, cuyo objetivo terapéutico es, igualmente, lograr una remisión o baja actividad de la enfermedad; para lo cual se necesita llevar un control estrecho y sostenido que permita monitorizar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, es complejo acertar con el tratamiento que genere esa disminución de la remisión por la individualidad del

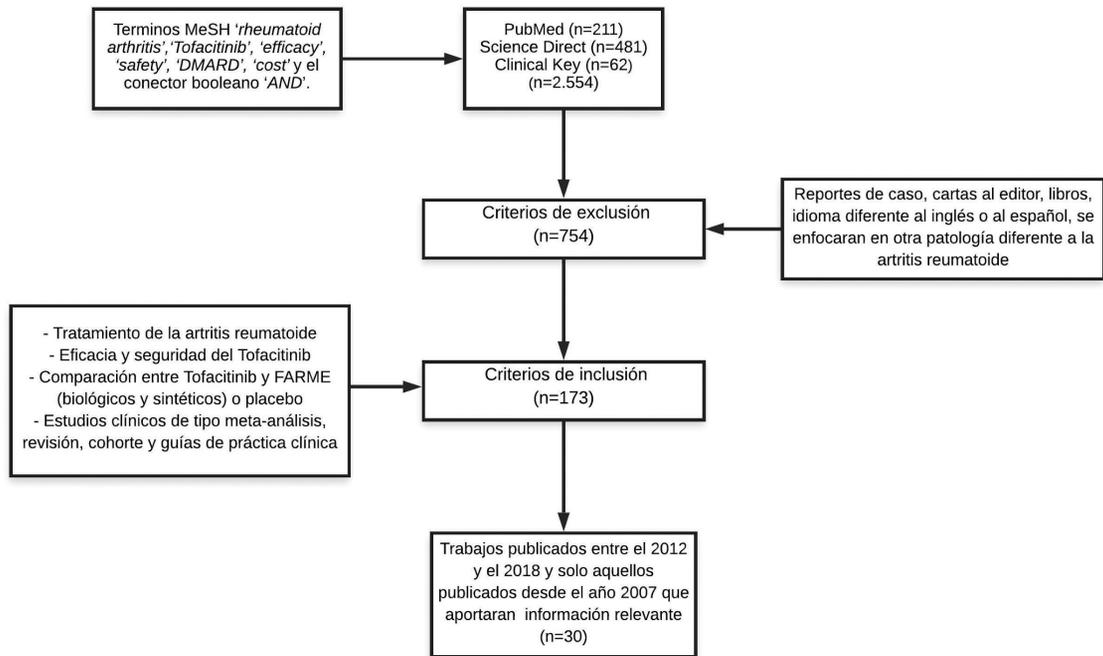
paciente y la falta de efectividad farmacológica (3), por lo que en algunos pacientes se usan monoterapias y en otros terapias combinadas. Para evitar este problema se están buscando alternativas farmacológicas como el fármaco Tofacitinib.

El FARME sintético Tofacitinib es un inhibidor oral de la Janus kinasa (JAK) en especial JAK1 y JAK3. Estas son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de citocinas en la membrana celular para influir en los procesos celulares de la función de las células inmunitarias. La señalización mediada por Janus kinasa es fundamental en la activación inmune, ya que los receptores de citocina se expresan en la mayoría de las células inmunes. Se ha evidenciado una buena respuesta al Tofacitinib en adultos con AR y con falla terapéutica a los FARME sintéticos o biológicos, además de una disminución en efectos adversos (4). El objetivo de este artículo es conocer la eficacia y seguridad del Tofacitinib frente a otros medicamentos para el tratamiento de AR.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante las bases de datos PubMed, Science Direct y Clinical Key, utilizando como términos MESH *rheumatoid arthritis*, *Tofacitinib*, *efficacy*, *safety*, *DMARD*, *cost* y el conector booleano *AND*. Se obtuvieron de manera inicial aproximadamente 2554 artículos, a los cuales se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: reportes de caso, cartas al editor, libros, idioma diferente al inglés o al español, o que se enfocaron en otra patología diferente a la artritis reumatoide. Lo que permitió llegar a un total de 754 publicaciones en las cuales se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: tratamiento de la artritis reumatoide, eficacia y seguridad del Tofacitinib, comparación entre Tofacitinib y FARME (biológicos y sintéticos) o placebo, estudios clínicos de tipo meta-análisis, revisión, cohorte y guías de práctica clínica. Se obtuvieron 173 documentos y de estos se seleccionaron solamente los trabajos publicados entre el 2012 y el 2018 y aquellos publicados desde el año 2007 que aportaran información relevante, para obtener finalmente un total de 30 artículos.

**Gráfico 1.** Diagrama de flujo prisma



Fuente: elaboración propia.

**Gráfico 2.** Fases del ensayo clínico



Fuente: elaboración propia

## Resultados

El Tofacitinib es un FARME sintético con un mecanismo de acción diferente al de los FARME convencionales, por lo cual varios artículos y guías lo consideran como una alternativa en aquellos pacientes con falla terapéutica.

### *Farmacodinamia del Tofacitinib*

Tofacitinib es un inhibidor oral de la vía de señalización JAK, principalmente las JAK3, las cuales son enzimas esenciales para la señalización de citocinas involucradas en la patogénesis de la AR como lo son la IL2, IL6, IL7, IL12, IL15, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, INF, entre otros. El mecanismo del Tofacitinib está basado en su capacidad de ingresar y actuar a nivel intracelular, proceso facilitado por transcitosis, lo cual difiere de los fármacos convencionales para el tratamiento de la AR pues estos actúan a nivel extracelular (citocinas, receptores de citocinas y de superficie). Una vez dentro de la célula, el Tofacitinib se une al sitio de unión de ATP, debido a su estructura similar a este, en la hendidura catalítica del dominio kinasa de JAK; de manera competitiva y reversible inhibe la fosforilación y la activación de JAK (5), inhibiendo a su vez la fosforilación y la activación de moléculas de STAT (transductor de señal y activación de transcripción). Esto impide la transcripción génica y lleva a una disminución de citocinas y por lo tanto de la respuesta inflamatoria (6).

### *Farmacocinética del Tofacitinib*

La farmacocinética del Tofacitinib se caracteriza por una rápida absorción y eliminación. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) aparecen aproximadamente a la hora y su tiempo de vida media se estima a las 3 horas; cuenta con metabolismo hepático a cargo del CYP 3A4 y en menor medida CYP 2C19. El Tofacitinib se excreta principalmente por vía biliar, aunque cerca del 30 % se elimina por vía renal. Debido a que Tofacitinib se metaboliza por CYP 3A4, es probable que se generen interacciones farmacológicas importantes con los medicamentos administrados concomitantemente, ya sea porque inhiben o inducen el CYP 3A4, como

lo es el Ketoconazol, el cual es un inhibidor potente de CYP 3A4 que puede incrementar hasta dos veces los niveles plasmáticos del Tofacitinib, mientras que inductores de CYP 3A4, como la rifampicina, pueden ocasionar disminución de estos (5,7).

Un estudio realizado por Lamba M, y col. Demostró que con los alimentos, la absorción de Tofacitinib se retrasó ligeramente. La Cmax media para el tratamiento con alimentación (48,3 ng/ml) fue ligeramente más alta que la del tratamiento en ayunas (38,9 ng/ml) y se alcanzó una hora más tarde. Así mismo, el tiempo de vida media fue más corta (4,4 horas) para el tratamiento alimentado en comparación con el tratamiento en ayunas (5,5 horas). Además, se evidenció que puede existir mayor adherencia cuando se da la formulación de comprimidos con sistema de *core* extruible (ECS), pues ofrece una sola toma al día (90 % Cis) (8).

## Eficacia

Para poder reconocer si el Tofacitinib tiene una buena eficacia, es imprescindible mencionar los criterios que se toman en cuenta para determinar que el fármaco es eficaz para la AR. Estos criterios son: ACR 20-50-70 del American College of Rheumatology, el cual se define cómo la mejoría del 20, 50 o 70 % en el número de articulaciones sensibles o inflamadas, y la mejoría en un 20, 50 o 70 % de al menos tres de los siguientes parámetros: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de la capacidad funcional, escala de dolor analógico visual y velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína c reactiva (9). La medida de capacidad funcional se evalúa por medio del Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI) en el que los puntajes varían de 0 a 3, siendo los puntajes más altos aquellos que indican mayor discapacidad.

Otros criterios son: el puntaje de actividad de enfermedad para conteos de 28 articulaciones basado en la tasa de sedimentación globular (DAS28-4 [ESR]) con puntajes que van de 0 a 9,4, con puntuaciones más altas que indican más actividad de la enfermedad. El DAS28-4 (ESR) que es un índice compuesto de cuatro variables ponderadas: el número de articulaciones sensibles entre 28

articulaciones específicas examinadas, el número de articulaciones inflamadas entre las mismas 28 articulaciones, la velocidad de sedimentación de eritrocitos y la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluada con el uso de una escala visual análoga que va de 0 a 100. El nivel de actividad de la enfermedad se considera bajo, si el DAS28-4 (ESR) es de 3,2 o menos; moderado, si el puntaje está entre 3,2 y 5,1, y alto, si el puntaje es mayor a 5,1. Una puntuación inferior a 2,6 indica que el paciente está en remisión (11).

De tal manera, los criterios de seguridad se basan en el tipo, la gravedad y la frecuencia de los eventos adversos, así como también en la presencia de cambios en las pruebas de laboratorio y desarrollo de infecciones o malignidad (10).

Teniendo en cuenta lo anterior se buscaron artículos que demuestran la eficacia de Tofacitinib como monoterapia, terapia combinada o en comparación con otros FARME y placebo, en mayor proporción en pacientes que no han tenido buena respuesta a los otros FARME tanto biológicos como sintéticos.

## Comparación de Tofacitinib y placebo

Comparando el Tofacitinib con placebo, Fleischmann y col. Realizaron un estudio con 611 pacientes con AR en diferentes partes del mundo administrando dosis de Tofacitinib de 5 y 10 mg dos veces al día y efecto placebo durante 6 meses. En el tercer mes, el 59,8 % de los pacientes del grupo de 5 mg de Tofacitinib y el 65,77 % del grupo de 10 mg, en comparación con el 26,7 % de los grupos de placebo, cumplieron los criterios para una respuesta ACR 20 ( $P < 0,001$  para ambas comparaciones). Se observó reducción de puntaje en HAQ-DI mayores en los grupos de Tofacitinib que en el placebo (-0,50 y -0,57 puntos, respectivamente, frente a -0,19 puntos), y el porcentaje de pacientes con DAS28-4 (ESR) no fue significativo en ninguno de los grupos ( $P < 0,001$  para ambas comparaciones) (11,12). Así mismo, en un estudio de Li Z y col. Se evidenció que con el uso del Tofacitinib hay un aumento de la vitalidad ( $p < 0,05$ ) y del funcionamiento social ( $p < 0,05$ ), ambos a los tres meses

con una disminución del dolor desde la primera dosis mucho mayor que con el placebo a los 3 meses ( $p < 0,001$ ), a los 6 meses ( $p < 0,05$ ) (13).

Radominski y col. realizó un estudio donde se recolectaron datos de 5 estudios en fase 3 de pacientes de Latinoamérica con AR y respuesta inadecuada a FARME. Los 496 pacientes de estudio de fase 3 (se reportó eficacia hasta los doce meses) y los 756 pacientes de estudio a largo plazo (se reportó eficacia hasta los 36 meses) recibieron Tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día o placebo. Los tratamientos se administraron en monoterapia o con FARME sintéticos convencionales (MTX). En los estudios de fase 3, los pacientes que recibieron Tofacitinib 5 y 10 mg dos veces por día presentaron mejoras en comparación con placebo al mes 3.º en las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70. Para DAS28-4 (ESR), las puntuaciones fueron más bajas en ambos grupos de Tofacitinib frente a placebo en el mes 3. Para el mes 6, se observó una reducción similar en el puntaje de DAS28-4 (ESR) en pacientes con placebo avanzado. Se evidenció mayor reducción (mejora) en HAQ-DI en quienes desde el inicio se mantuvieron hasta doce meses con ambas dosis de Tofacitinib. En los pacientes de estudio largo la mejoría en las tasas de respuesta de ACR, DAS28-4 (ESR) y HAQ-DI se mantuvieron los 36 meses del estudio a largo plazo (14).

De igual manera, en un estudio realizado por Fleischmann y col. se le administraron 5 mg de Tofacitinib dos veces al día a 260 pacientes y 10 mg de Tofacitinib dos veces al día a 214 pacientes comparado con efecto placebo, logrando demostrar que la respuesta ACR 20 ( $p \leq 0,05$ ) con Tofacitinib es más significativa que la respuesta a placebo (15).

## Comparación de Tofacitinib y FARME biológicos

Los FARME biológicos tienen como función inhibir selectivamente citocinas proinflamatorias como TNF, IL-6 e IL-1; también pueden bloquear la liberación de estas citocinas por parte de los linfocitos B y T (16,17). Algunos ejemplos de estos fármacos son Abatacept, Golimumab, Tocilizumab y Rituximab. En un estudio de metaanálisis, realizado por Vieira y col, se incluyeron ensayos que estudiaron a una población de pacientes adultos con

AR de moderada a grave con respuesta inadecuada o tratamiento fallido a inhibidores de TNF, que fueron tratados con Tofacitinib y FARME biológicos. Los resultados obtenidos sugieren que Tofacitinib 5 mg dos veces al día fue más eficaz que placebo y comparable con los fármacos biológicos en términos de eficacia, que fue medida por las tasas de respuesta ACR en las semanas doce y 24, y la mejoría HAQ-DI en semana doce (riesgo relativo 2,10; IC 95 %, 1,50-2,83) (17).

## Comparación de Tofacitinib y Metotrexato

El Metotrexato (MTX) es un antimetabolito análogo del ácido fólico, de esa forma inhibe a la dihidrofolato reductasa, uniéndose de forma reversible a esta enzima, inhibiendo así la síntesis de ADN y la síntesis y proliferación de los linfocitos T o B, generando una disminución en la liberación de citocinas proinflamatorias (18). Es el fármaco antirreumático de primera línea utilizado más frecuentemente, ya que en estudios se ha demostrado la eficacia que tiene al momento de tratar la AR. Se ha demostrado que el 50-60 % de los pacientes responden al MTX; además, en cuanto al tiempo en el que este empieza a generar resultados, es mucho más rápido y de acuerdo a la ACR tiene una buena remisión entre los 3-6 meses de uso (6,8-14 %) (19). Por ello es de gran importancia comparar la eficacia entre ambos fármacos, pues debido a estos resultados se puede orientar si el Tofacitinib es un fármaco que pueda usarse como primera línea. Por lo tanto, se presentan los resultados obtenidos por Bong Lee y col. en un estudio de fase 3 de monoterapia con Tofacitinib en comparación con el uso de MTX en 960 pacientes con AR que no habían recibido MTX o dosis terapéuticas de este anteriormente. Entre los pacientes que recibieron Tofacitinib, el 25,5 % en el grupo de 5 mg y el 37,7 % en el grupo de 10 mg tuvieron una respuesta ACR 70 en el mes 6, en comparación con el 12 % de los pacientes en el grupo de MTX ( $P < 0,001$  para cualquier dosis versus Metotrexato) (20,21).

Por otra parte, en un estudio prospectivo realizado por Yamanaka y col. se intentó demostrar la eficacia del Tofacitinib usado tanto en terapia

monogénica como en uso concomitante con MTX. Los resultados con base en 308 pacientes arrojaron una tasa de respuesta ACR20 del 88,6 % a la semana doce, que aumentó ligeramente junto con el incremento de la dosis, ACR50 de 65,5 % y ACR70 de 42,5 % en la misma semana, datos que no cambiaron significativamente en el transcurso de la investigación. El 49,6 % de los pacientes alcanzaron la remisión DAS28-4(ESR) en la semana 204. A partir de la semana 12 se observó un aumento clínicamente significativo de la respuesta de HAQ-DI que se mantuvo por el resto del estudio (22).

Otro estudio similar fue realizado por Iwamoto y col, en el cual se demostró que el Tofacitinib es eficaz tanto en pacientes con o sin uso concomitante de MTX como en pacientes que cambiaron de Tocilizumab por falta de eficacia. Se comparó la tasa de supervivencia de Tofacitinib entre aquellos con MTX concomitante y sin ella y no se encontró diferencias estadísticas entre los dos grupos. De aquellos pacientes a los que se dio Tofacitinib sin MTX concomitante, el 22,7 % de los pacientes de este grupo lograron la remisión de DAS28-ESR a las 24 semanas ( $P < 0,0001$ ) (16).

## Comparación entre Tofacitinib + Metotrexato y Metotrexato + Adalimumab

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de la categoría FARME biológicos que se utiliza para el tratamiento de AR, el cual tiene como mecanismo de acción atenuar la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune exacerbada, mediante la disminución del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la degradación de linfocitos por medio de apoptosis. En un estudio realizado por Fleischmann y col. se demostró que la administración de Tofacitinib 5 mg dos veces al día con Metotrexato comparada con Adalimumab 40 mg con Metotrexato cada dos semanas, no tuvo un valor significativo, ya que la respuesta ACR 50 fue muy similar en los dos grupos de tratamiento. De igual forma, la respuesta ACR20 y ACR70 mostró una disposición muy similar a la respuesta ACR50. Así mismo, la respuesta HAQ-DI fue muy similar en los dos grupos de tratamiento al igual que la DAS28-4 (ESR) (23).

## Tofacitinib como monoterapia en pacientes mayores de 65 años y menores de 65 años

En los últimos años se ha evidenciado que la aparición de AR aumenta a medida que las personas envejecen, logrando tasas de incidencia más altas en pacientes entre los 60 y 65 años de edad. Un estudio realizado por Curtis y col. demostró que, al administrar Tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día, en comparación con placebo, en pacientes mayores de 65 años y menores de 65 años, la probabilidad de respuesta ACR20 y ACR50 y HAQ-DI en el mes tres fue  $> 1$  en razón de probabilidad (PR) con un intervalo de confianza de 95 %. El PR se calculó dividiendo la proporción de respondedores de Tofacitinib sobre la proporción de respondedores de placebo, en donde un  $PR > 1$  favorece al Tofacitinib. Así mismo se logró observar que estas respuesta no presentaron grandes variaciones, siendo muy similar en ambos grupos de estudio. Sin embargo se logró observar que la respuesta ACR70 tiende a ser menor en los pacientes de mayor edad ( $> 65$  años) (24).

## Seguridad

Según varios estudios, los efectos adversos más comunes dados por el Tofacitinib se deben a la inmunosupresión desencadenada por el mecanismo de acción de dicho fármaco, el cual incrementa el riesgo de contraer infecciones, entre las cuales se encuentran aquellas del tracto respiratorio superior y las oportunistas como herpes zoster, tuberculosis y citomegalovirus. Esto se evidenció en estudios de fase II, III y a largo plazo de Tofacitinib en la AR, en los que se notó un mayor riesgo de contraer dichas infecciones, especialmente, en aquellos que recibieron dosis de 10 mg (7). De igual forma, en un artículo de farmacología geriátrica de Biehl y Katz, se concluyó que para tratar la población geriátrica se debe hacer un monitoreo de la presentación de enfermedades infecciosas antes de iniciar el manejo antirreumático para no aumentar el riesgo de contraer las infecciones previamente mencionadas (25).

El Tofacitinib también se relaciona con una mayor incidencia de desarrollar tumores malignos, principalmente el linfoma no Hodgkin y leucemia

linfocítica crónica, lo cual se evidenció en un estudio fase III de 24 meses en el cual se hallaron 6 casos de cáncer, de los cuales 5 fueron resultado del uso de Tofacitinib de 5 y 10 mg, mientras que el caso restante se debió al uso de Metotrexato (26). Por otro lado, en un artículo de Dasic y col. de 2016 se identificó una fuerte asociación entre el Tofacitinib y cáncer de páncreas por medio de ensayos clínicos en pacientes con AR, que fueron monitorizados por Pfizer, de los cuales se obtuvieron 4/14 casos de cáncer pancreático concomitante con AR, concluyendo que la mayoría de los pacientes participantes en el estudio tenían factores de riesgo para presentar tal enfermedad (95 % CI 0, 0,14) (27). Por último, con respecto al uso de Tofacitinib relacionado directamente con la presencia de neoplasias, en el meta-análisis realizado por Maneiro y col. del 2017, en un estudio aleatorio de pacientes con manejo antirreumático a partir del Tofacitinib, no se encontró ningún caso de cáncer de piel sin melanoma (28).

Tofacitinib se asoció además con aumento en los niveles de creatinina y en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad. Tales efectos adversos no se encontraron en terapias a corto plazo, sino en aquellas con uso prolongado de Tofacitinib, entre los seis y los doce meses (7,16). Dichos aumentos en los niveles de creatinina ocurrieron en los primeros 3 meses de uso del Tofacitinib según estudios de fase III. Los incrementos evidenciados fueron 0,07 y 0,08 mg/dl en dosis de 5 mg y 10 mg; sin embargo, son reversibles y no implican riesgo de insuficiencia renal aguda o deterioro de la función renal (29). En un artículo de revisión Charles-Schoeman y col. señalaron como en fases 2 y 3 de tratamiento con Tofacitinib los lípidos aumentaron en los primeros 6 meses de manejo y luego se mantuvieron estables (30).

## Comparación de Tofacitinib y placebo

En el estudio realizado por Fleischmann y col. se observó una mayor tasa de infecciones graves con Tofacitinib en comparación con el placebo. Hubo eventos que involucraron infecciones graves

(celulitis, absceso hepático, bronquitis, derrame pleural tuberculoso y pielonefritis) en el grupo de Tofacitinib y celulitis en un paciente en el grupo placebo. En los meses 0 a 3, el 54,1 % de pacientes tuvieron 701 eventos adversos, con frecuencias similares en todos los grupos ( $p < 0,001$ ). Los eventos adversos más comunes fueron infección del tracto respiratorio superior, cefalea y diarrea. En mismo margen de tiempo, los niveles medios de colesterol de LDL aumentaron un 3,5 % con placebo, en comparación con 13,6 % con la dosis de 5 mg de Tofacitinib y 19,1 % con la dosis de 10 mg ( $P < 0,001$ ). Además, se produjo neutropenia con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Tofacitinib en comparación con los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ) (11).

Por otro lado, un estudio realizado por Van Vollenhoven RF, en el cual comparaban el Tofacitinib, Adalimumab y el placebo, se evidenció un aumento de LDL y HDL, en un total de 3,9 % de los pacientes en el grupo de 5 mg de Tofacitinib, 6,5 % en el grupo de 10 mg de Tofacitinib y 0,93 % en el grupo de placebo; este estudio también encontró aumento de ALT y AST en ambos grupos ( $P < 0,001$  para todas las comparaciones) (31).

## Comparación de Tofacitinib y FARME biológicos

En el estudio realizado por Vieira y col., el porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio por alguna causa (eventos adversos, riesgo de reacciones adversas y reacciones adversas) varió en gran medida, entre el 5 % al 65 % con placebo y del 2 % al 33 % con tratamientos activos, siendo la tasa más alta de retiros con Golimumab y la más baja con Tofacitinib. No se informaron infecciones graves con Tofacitinib durante 12 semanas y, además, fue el que tuvo un menor riesgo relativo de retiros debido a la falta de eficacia en comparación con el placebo y otras intervenciones de comparación (Abatacept, Golimumab, Tocilizumab y Rituximab) (17).

A diferencia de muchos FARME biológicos, que requieren administración subcutánea o administración venosa, Tofacitinib se administra por vía oral, por lo cual podría proporcionar una alternativa oral efectiva en pacientes con AR (16).

## Comparación de Tofacitinib y Adalimumab

Un estudio realizado por Van Vollenhoven y col. evidenció que el uso de Tofacitinib y Adalimumab existe aumento de los niveles de colesterol LDL y HDL desde el inicio, ocasionando mayor aumento en los grupos de Tofacitinib que en los grupos de Adalimumab. En ambos casos, la disminución de hemoglobina fue de leve a moderado en gravedad, también se encontró aumento de aspartato aminotransferasa una o más veces el límite superior con mayor frecuencia y menos dosis en el tratamiento de Tofacitinib. Este artículo también mostró citopenia, que puede ser atribuible a la inhibición de JAK2; infecciones (especialmente infecciones respiratorias y del tracto urinario); y efectos secundarios gastrointestinales ( $P < 0,001$  para todas las comparaciones) (31).

## Comparación entre Tofacitinib + Metotrexato y Metotrexato + Adalimumab

Durante el estudio realizado por Fleischmann y col. 86 de 1146 pacientes se retiraron del estudio debido a la presencia de diferentes eventos adversos, como infecciones graves, herpes zoster, tuberculosis, infecciones oportunistas y aumento en las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Los de mayor incidencia fueron las infecciones graves y el herpes zoster. Los pacientes que recibieron Tofacitinib con Metotrexato, 10 (3 %) de 376 pacientes presentaron infecciones graves y 8 (2 %) herpes zoster. Los pacientes que recibieron Adalimumab con Metotrexato 6 (2 %) de 386 pacientes presentaron infecciones graves y 6 (2 %) herpes zoster. Por lo tanto la tasa de aparición de estas infecciones fue muy similar, siendo menor con el segundo tratamiento (23).

## Tofacitinib como monoterapia en pacientes mayores de 65 años y menores de 65 años

Durante el estudio realizado por Curtis y col. Se observó que los pacientes de mayor edad ( $> 65$

años) al ser manejados con Tofacitinib como monoterapia, presentaron un alto riesgo de presentar infecciones graves; los que recibieron 5 mg de Tofacitinib presentaron una incidencia de riesgo (IR) de 7,6 (IC 95 %, 4,1-14,2), los que recibieron 10 mg de Tofacitinib presentaron una IR de 4,7 (IC 95 %, 2,1-10,5) en comparación con paciente más jóvenes (<65 años) en los cuales, los que recibieron 5 mg de Tofacitinib presentaron IR de 2,5 (IC 95 %, 1,6-3,9) y los que recibieron 10 mg de Tofacitinib presentaron una IR de 2,7 (IC 95 %, 1,8-4,1), esto generó la interrupción del tratamiento en ambos grupos con mayor prevalencia en adultos >65 años. Sin embargo se aclara en el estudio que el aumento de la edad por sí sola es un factor de riesgo para la aparición de infecciones graves (24).

### Efectos del Tofacitinib en el perfil lipídico

Se ha observado una asociación entre dislipidemia y AR activa, en pacientes que presentan esta forma de la enfermedad reumatoide y niveles bajos de colesterol total dados por disminución en la lipoproteína HDL. En un estudio realizado por Charles-Schoeman y col. se confirmó la alteración del perfil lipídico de los pacientes de AR que estaban siendo tratados con Tofacitinib 10 mg dos veces al día por 6 semanas, mediante la infusión de <sup>13</sup>C-colesterol y <sup>13</sup>C-leucina como marcadores de la cinética lipoproteica y del colesterol; se encontró que antes de dar el medicamento el metabolismo catabólico de ésteres de colesterol se encontraba incrementado dando un perfil lipídico disminuido (P=0,0085), los efectos contrarios sucedieron al administrar el medicamento (P < 0,0001) (32).

Dado que este patrón no se observa únicamente en AR sino también en otros estados inflamatorios como la sepsis, es posible establecer una relación entre bajos niveles de lípidos circulantes y estados inflamatorios sistémicos. Un artículo de revisión realizado por Robertson y col. propuso el aumento en las demandas metabólicas que ocurre en los estados inflamatorios para la división y muerte celular, motilidad, producción de citocinas y reparación tisular, como posible mecanismo que explica tal asociación, es decir que en estos estados

el cuerpo se encuentra en una “alta demanda metabólica”, que podría tener un efecto directo en los lípidos así como lo tiene en el metabolismo de carbohidratos y la resistencia a la insulina (33).

## Guías

### Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología

- Esta guía considera uso del Tofacitinib en pacientes con AR activa, que no tengan riesgo de infecciones oportunistas y que hayan fallado a un FARME, pues se ha demostrado beneficio clínico y radiográfico.
- Recomienda vigilancia en los niveles neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, así como del aumento de lípidos.
- Estudios de seguimiento a largo plazo con Tofacitinib han alertado sobre la presencia de complicaciones graves (como infecciones oportunistas) y de difícil manejo como son ciertos tumores, hepatotoxicidad, perforación gastrointestinal e infecciones.
- Recalca que debido a sus efectos adversos, la Agencia Europea Regulatoria de Medicamentos (EMA) ha denegado la aprobación para la comercialización de Tofacitinib en Europa y la Food and Drug Administration (FDA) ha emitido una alerta internacional (34).

### *The National Institute for Health and Care Excellence: Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis*

Tofacitinib, solo o con Metotrexato, se recomienda como una opción para tratar artritis reumatoide en adultos cuando:

- La AR activa moderada que no ha respondido adecuadamente a los medicamentos

antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales FARME.

- La AR grave y activa que no ha respondido adecuadamente a los FARME convencionales.
- La AR activa severa que no ha respondido adecuadamente a los FARME biológicos, incluido al menos 1 inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).
- La AR activa severa que no ha respondido adecuadamente a los FARME biológicos, incluido al menos 1 inhibidor del TNF-alfa, adicional a cuando el Rituximab está contraindicado o se retira debido a eventos adversos.
- La AR severa no ha respondido de forma adecuada a FARME convencionales y para quienes el Metotrexato es una opción de tratamiento.

Se puede continuar con el tratamiento si la respuesta a los 6 meses en moderada usando Criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (35).

## Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide del Ministerio de Salud, Colombia

En primera instancia, se debe realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad de tal forma que el tratamiento sea más efectivo y los daños articulares y físicos no sean graves. Para esto se desarrolló el modelo “*treat to target*” el cual consiste en un control y un seguimiento estrecho a la enfermedad por periodos mensuales, en los que se evaluaron variables relacionadas con el daño articular.

El tratamiento ideal tiene como objetivo una mejoría mayor del 50 % de articulaciones afectadas, que no haya cambios en el sedimento globular y que la enfermedad no siga evolucionando (3). Después de comparar la eficacia y seguridad del tratamiento convencional e intensivo, se llega a la siguiente estrategia terapéutica:

**Gráfica 3.** Plan de manejo después de fallos terapéuticos para la Artritis Reumatoide



Fuente: elaboración propia.

Esta gráfica está basada en un esquema realizado por la Dra. Catherine Galvis y modificada por los autores del artículo. Expone el posible manejo en pacientes con AR en caso de que el tratamiento convencional no genere remisión o baja actividad de la enfermedad, por lo que se deben tener en cuenta otras posibles alternativas que puedan contribuir a controlar dicha patología.

### IETS

El instituto de Evaluación Tecnológica en salud evaluó la eficacia y la seguridad del Tofacitinib comparada con los FARME biológicos que no fueron eficaces en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Con parámetros determinados por esta entidad se garantizó la reproducibilidad del método con el

uso de este fármaco y por último se estipuló que se debía seguir con un estudio estrecho en el proceso completo de apreciación crítica (36).

### **2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis**

La guía del año 2015 para el tratamiento de la AR según el Colegio Americano de Reumatología dice que el Tofacitinib tiene varias desventajas frente a los diferentes tratamientos que existen para esta patología. Siendo este un meta-análisis explica de forma muy clara sus razones. Lo primero es que sus riesgos y/o beneficios a largo plazo aún no están bien descritos; además, la eficacia no es mayor frente a los fármacos anti-TNF; también es elegido el MTX por encima del Tofacitinib ya que, teniendo en cuenta los costos que tiene este fármaco, es mucho menor que el del Tofacitinib; razones por la cual el Tofacitinib no es elegido como primera línea.

También se habla de las diferentes patologías que están asociadas a este tratamiento, que a largo plazo puede aumentar el riesgo que se manifiesten; por ejemplo, se han realizado estudios donde se puede hablar de aumento de la incidencia de cáncer en pacientes que estén usando el tratamiento de Tofacitinib como tratamiento para la AR (37).

## **Costos**

### ***The National Institute for Health and Care Excellence: Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis***

Recomienda Tofacitinib más FARME convencionales, como un tratamiento rentable para la artritis reumatoide activa grave, con base en los beneficios y costos relacionados con la salud en comparación con los FARME convencionales y biológicos, por otro lado no lo considera rentable para la artritis reumatoide activa moderada que ha respondido de manera inadecuada a los FARME convencionales, el NICE considera aceptable un costo de £ 30,000 por año de vida ajustado por calidad.

De acuerdo con los precios descritos en esta guía, se dispone un paquete de 56 comprimidos de 5 mg de Tofacitinib el cual tiene un costo de £ 690,03 (IVA no incluido, formulario nacional británico [BNF] en línea [2017]), teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día, el costo promedio por paciente para los primeros 6 meses se estima en £ 4,050,60 y para los años siguientes en promedio sea de £9,001,19 por paciente. Debido a su costo se ha acordado un esquema de descuento simple al precio de lista de Tofacitinib, con el descuento aplicado en el punto de compra o factura (38).

### **Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide**

En Colombia los eventos generadores de costos se clasifican en medicamentos, procedimientos e insumos médicos. Efectivamente hay mayor remisión de la enfermedad con el tratamiento combinado que con la monoterapia, por tal razón se deben tener en cuenta los costos de dicho manejo en pesos colombianos. La terapia combinada entre Metotrexato y Biológico tiene un costo de 30.811.770 pesos colombianos por paciente al año y la terapia combinada entre dos FARME alcanza el valor de 1.346.066 pesos colombianos. Al analizar los costos reportados, la terapia combinada de un FARME más un Biológico no es una opción costo efectivo en el contexto colombiano comparado con la terapia de dos FARME, conforme a tratar un adulto que presenta AR temprana y cuenta con factores de mal pronóstico.

## **Discusión**

Se considera que un fármaco es eficaz en la artritis reumatoide si el nivel de actividad de la enfermedad disminuye o hay remisión de esta. En los últimos años se ha empezado a investigar acerca de alternativas en el tratamiento de esta enfermedad, como lo es el Tofacitinib.

Se observó la eficacia y seguridad del Tofacitinib frente al Metotrexato y los demás tratamientos

convencionales (FARME) para la AR. Según los resultados obtenidos se pudo evidenciar que tanto el Tofacitinib como el Metotrexato en uso como monoterapia no demuestran una diferencia significativa en cuanto a eficacia. Por lo tanto, se ha evidenciado que ambos fármacos son eficaces para el manejo de esta patología. De igual forma, el uso de FARME biológicos o sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, muestra resultados similares. Una ventaja que tiene el Tofacitinib respecto a los FARME biológicos, es que estos últimos se administran por vía intravenosa o subcutánea a diferencia del Tofacitinib que se administra por vía oral.

En cuanto a seguridad se demostró mayor incidencia de efectos adversos en las personas que eligen Tofacitinib como tratamiento de primera línea, en comparación con FARME biológicos y sintéticos; dichos efectos se caracterizan por la disminución de hemoglobina, citopenia, aumento de lipoproteínas (LDL y HDL), aumento de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, mayor incidencia de infecciones graves u oportunistas, absceso hepático, bronquitis y pielonefritis. Es importante agregar que también se evidencia un aumento en la incidencia de enfermedades en personas mayores aunque esto se relaciona directamente con el aumento de la edad que trae consigo mayor riesgo para adquirir estas patologías. Por los efectos adversos directamente relacionados con el fármaco, no se considera el Tofacitinib como primera línea para el manejo de la AR.

Esto coincide con lo reportado en la Guía del año 2015 para el tratamiento de la AR de el Colegio Americano de Reumatología, la cual expone varias razones por las cuales el Tofacitinib no debe ser elegido como manejo de primera línea. Las más importantes son: los efectos adversos a largo plazo por parte del Tofacitinib no son bien conocidos, lo cual no permite recomendar este fármaco como uno seguro, el Metotrexato es mucho mejor en cuanto a costos y se ha demostrado que la eficacia que tiene el Tofacitinib es inferior que la eficacia que presentan los fármacos anti-TNF. A su vez la Guía de Práctica Clínica Colombiana de AR sí recomienda el uso de Tofacitinib para el manejo de la AR, sin embargo señalan que este se debe

realizar después de un debido tratamiento escalonado (*treat to target*), pasando por los respectivas alternativas farmacológicas. Esto quiere decir que está indicada la administración de Tofacitinib después de haber tenido un fallo terapéutico desde los FARME sintéticos como el MTX hasta la terapia biológica anti-TNF.

El Tofacitinib es un fármaco que, a pesar de que ha obtenido grandes avances farmacológicos, sigue siendo un tratamiento muy reciente en comparación a las otras alternativas farmacológicas, esto le da mayor desventaja en cuanto a seguridad, ya que los efectos adversos que genera a corto y largo plazo aún no tienen suficiente evidencia. Por lo tanto, se deben realizar más estudios y vigilar más de cerca dichos efectos secundarios.

## Conflicto de interés

Ninguno.

## Referencias

1. Garneau E. Rheumatoid Arthritis. En: Ferri's Clinical Advisor. Elsevier; 2018. p. 1125-8. Disponible en: <https://tinyurl.com/ya65aqpe>.
2. Sociedad Española de Reumatología. Artritis Reumatoide [en línea]. 2017. Disponible en: [www.ser.es](http://www.ser.es)
3. Ministerio de Salud y Protección Social República de Colombia. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide. 2014;26(75):1689-99.
4. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: Scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol [en línea]. 2010;24(4):513-26. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.02.003>.
5. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(2):318-28.
6. Meier FMP, McInnes IB. Small-molecule therapeutics in rheumatoid arthritis: Scientific rationale, efficacy and safety. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(4):605-24.
7. Kawalec P, Śladowska K, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. European perspective on the ma-

- nagement of rheumatoid arthritis: Clinical utility of tofacitinib. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:15-29.
8. Lamba M, Wang R, Fletcher T, Alvey C, Kushner J, Stock TC. Extended-Release Once-Daily Formulation of Tofacitinib: Evaluation of Pharmacokinetics Compared With Immediate-Release Tofacitinib and Impact of Food. *J Clin Pharmacol.* 2016;(December):1362-71.
  9. Felson D, Pincus T. American College Of Rheumatology 20/50/70 Criteria (ACR20/50/70) [en línea]. Eprovide. 2018. Disponible en: <https://tinyurl.com/ydds6ltz>
  10. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
  11. Burgos-Vargas R, *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Mexico with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses from Phase 3 and LTE studies. *Reumatol Clin* [en línea]. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.006>.
  12. He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14.
  13. Li Z, An Y, Su H, Li X, Xu J, Zheng Y, *et al.* Tofacitinib with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a Phase 3 randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):402-14.
  14. Radominski SC, Cardiel MH, Citera G, Goecke A, Jaller JJ, Lomonte ABV *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies. *Reumatol Clínica.* 2017;13(4):201-9.
  15. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, Gruben D, Kanik K, Koncz T *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(12):1216-25.
  16. Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M *et al.* Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* [en línea]. 2017;12(5):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177057>.
  17. Scott LJ. Tofacitinib: A review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73(8):857-74.
  18. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein G V. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther* [en línea]. 2016;38(12):2628-2641. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.004>
  19. Australian Rheumatology Association. Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) in rheumatic diseases A guide for GPs \* [en línea]. 2010;2. Disponible en: <http://rheumatology.org.au/downloads/gpbdmardsguidelines221210.pdf>.
  20. Combe B, Lukas C, Morel J. Artritis reumatoide del adulto: estrategias terapéuticas. *EMC-Apar Locomot* [en línea]. 2016;49(2):1-24. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X\(16\)78243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-935X(16)78243-8).
  21. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D *et al.* Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* [en línea]. 2014;370(25):2377-86. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310476>.
  22. Lee YH, Bae SC, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2015;35(12):1965-74.
  23. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, *et al.* Tofacitinib, An oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: An open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* [en línea]. 2016;18(1):1-13. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-0932-2>.
  24. Alan J, Robert J, Soma K, Josef S, Mahmood M, Maria C, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. 2017;390(10093):457-468.
  25. Curtis J, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus C, Terry K, Biswas P, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:390-400.
  26. Biehl AJ, Katz JD. Pharmacotherapy Pearls for the Geriatrician: Focus on Oral Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Including Newer Agents. *Clin Geriatr Med* [en línea]. 2017;33(1):1-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.001>

27. Boyce E, Vyas D, Rogan E, Valle-Oseguera C, O'Dell K. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis - review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016;1.
28. Dasic G, Jones T, Frajzyngier V, Rojo R, Madsen A, Valdez H. Safety signal detection and evaluation in clinical development programs: A case study of tofacitinib. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(1).
29. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [en línea]. 2017;47(2):149-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.007>
30. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, Nasonov EL, Tony HP, Lee SK, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):1-11. doi: 10.1186/s13075-015-0612-7.
31. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71-80.
32. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Meijide JAG, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
33. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71-80.
34. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: A maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* [en línea]. 2013;9(9):513-23. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.91>
35. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* [Internet]. 2014;10(4):227-40. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>.
36. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis; 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/resources/tofacitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82605019770565>
37. Reyes Sánchez JM, Rodríguez HAE. Evaluación de la calidad del reporte de efectividad y seguridad y evaluación económica de Tofacitinib en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide que han presentado respuesta inadecuada a Metotrexato en Colombia. *IETS*. 2016.
38. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.





# Radiodermatitis: fisiopatología, factores de riesgo, prevención y tratamiento. Una revisión bibliográfica

Ana Silvia Rodríguez Corredor<sup>a</sup> ■ Julián Andrés Pedroza Vargas<sup>b</sup> ■ Juan Diego Moreno Ochoa<sup>a</sup> ■ Maira Alejandra Forero Rivera<sup>b</sup> ■ Fabio Andrés Rosas Martínez<sup>a</sup> ■ Laura Valentina Herrera Quiroz<sup>b</sup> ■ Jenny Paola Estupiñán Salazar<sup>c</sup>

**Resumen:** La radiodermatitis es una complicación común de la radioterapia empleada para el manejo de algunos tipos de cáncer. Se estima que alrededor del 95% de los pacientes con diagnóstico de cáncer que reciben tratamiento con radioterapia van a desarrollar alguna reacción en la piel como: eritema, xerodermia, descamación y/o necrosis, lo cual genera daño cutáneo a corto y a largo plazo. También puede afectar la apariencia estética y por consiguiente la calidad de vida de los pacientes, por lo que es indispensable conocer sobre esta enfermedad para realizar un diagnóstico oportuno e instaurar una terapia adecuada.

**Palabras clave:** radiación, radioterapia, dermatitis, cáncer, descamación

---

**a** Médico, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia.

**b** Estudiante de IX Semestre de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia.  
Correspondencia: u0401771@unimilitar.edu.co.

**c** Dermatóloga, Universidad El Bosque. Bogotá, D. C., Colombia.

## *Radiodermatitis: pathophysiology, risk factors, prevention and treatment. A literature review*

**Abstract:** Radiodermatitis is a common complication of radiation therapy used to treat some types of cancer. It is estimated that about 95% of patients diagnosed with cancer who are treated with radiation therapy will develop some skin reaction such as erythema, xeroderma, scaling and/or necrosis. This results in short and long-term skin damage and can also affect the esthetic appearance and therefore the quality of life of patients, so it is essential to know about this disease, to make a timely diagnosis and to establish an appropriate therapy.

**Key words:** cancer; dermatitis; radiation; radiation therapy; scaling

## Introducción

La radioterapia es una opción terapéutica empleada en el manejo de algunos tipos de cáncer, aproximadamente el 50 % de los pacientes con este diagnóstico la recibirán, y de ellos, entre el 85-95 % tendrá algún grado de reacción en la piel (1-4). En la radioterapia se emplea una forma de radiación electromagnética denominada radiación ionizante, la cual utiliza rayos x en dosis altas. Se mide en Gray (Gy), el cual es el sistema internacional de unidades que indica la dosis absorbida y la cantidad de radiación requerida para depositar energía en cualquier tipo de tejido (5). Los efectos secundarios en la piel son muy frecuentes, incluso en muchas ocasiones la utilización de la radioterapia puede estar limitada por la aparición de cambios cutáneos inducidos por la radiación (1-5).

La radiodermatitis es producto del efecto de la radiación ionizante sobre una fracción de células madre de la capa basal de la epidermis (1-4), lo que induce una disminución de queratinocitos epidérmicos diferenciados. Se genera además una respuesta inflamatoria intensa con sobreproducción de citoquinas, hay daño en la piel con presencia de diversos cambios epidérmicos, lo que puede llevar a un deterioro de la función de barrera cutánea, con el riesgo de formación de heridas, pérdida de la función inmune e infecciones (6-9).

Tiene dos formas de presentación clínica, aguda y crónica. La forma aguda ocurre generalmente de 2 a 3 semanas después del inicio de la radiación, puede ser un factor indicativo para limitar la dosis terapéutica de la terapia o incluso para interrumpir el tratamiento; tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes; se caracteriza principalmente por xerodermia, eritema, ardor, dolor, entre otros cambios (1,3,6,9,10,11). La radiodermatitis crónica aparece meses o años después de la radioterapia, se presenta con mayor frecuencia posterior

a radiodermatitis agudas que fueron más severas (grado 3 o 4), se caracteriza por poiquilodermia, áreas hiper o hipopigmentadas, atrofia cutánea, descamación, hiperqueratosis, xerosis, pérdida de anexos cutáneos y fibrosis localizada o generalizada que puede generar retracción y limitación del movimiento (5,12).

El tratamiento puede ser dividido en dos pilares: el primero es la prevención y el segundo debe centrarse en la restauración de la integridad de la piel, evitando infecciones y reduciendo el dolor, sin interrupción de la radioterapia (1,3).

## Epidemiología

La radiodermatitis es una complicación frecuente en pacientes que reciben radioterapia. Se estima que alrededor del 50 % de los pacientes diagnosticados con cáncer reciben radioterapia y de estos entre el 85 al 95 % desarrollaran alguna forma de dermatitis o lesión cutánea inducida por radiación (13).

La mayor incidencia se da en los cánceres como: sarcomas, de mama, de pulmón, anal, de vulva, de cabeza y cuello, que reciben radioterapia. Esto se debe a la proximidad de la piel con el direccionamiento de la radiación y la alta dosis de esta (2). En la mayoría de los casos, las reacciones son leves a moderadas, sin embargo, un 20-25 % hacen reacciones severas. El eritema es la primera manifestación visible, ocurriendo en más del 90 %, seguido de la descamación húmeda y ulceración en un 20-45 % (14).

## Factores de riesgo

La variación en el grado de severidad de la radiodermatitis depende de varios factores de riesgo, los cuales se han clasificado a lo largo del tiempo en propios o intrínsecos y aquellos relacionados con el tratamiento o extrínsecos.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de la radiodermatitis

Propios (intrínsecos)	Asociados al tratamiento (extrínsecos)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Sexo</li> <li>• Fumar</li> <li>• Pobre estado nutricional</li> <li>• Índice de masa corporal elevado</li> <li>• Implantes mamarios</li> <li>• Pliegues en el área a tratar</li> <li>• Exposición a rayos UV</li> <li>• Factores genéticos</li> <li>• Enfermedades: autoinmunes y tejido conectivo</li> <li>• HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis total de radicación</li> <li>• Dosis por fracción</li> <li>• Tipo de rayo empleado radiosensibilizadores</li> <li>• Sitio de tratamiento (cara, cuello, dorso superior, parte superior tórax)</li> <li>• Volumen y área de superficie de tejido irradiado</li> <li>• Quimioterapia concomitante</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

Los pliegues cutáneos generan mayor fricción y humedad, aumentando así la sensibilidad de la piel a la radiación.

El uso de cremas acuosas, o de sucralfato previo al tratamiento, permite una mayor absorción de la dosis de radiaciones sobre la piel subyacente, lo que influye en una mayor predisposición de la piel al desarrollo de lesiones por radiación (5).

Dentro de los factores genéticos se describen las personas con problemas en los mecanismos encargados de la reparación celular, pacientes con patologías como ataxia-telangiectasia, síndrome de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Gorlin y xeroderma pigmentoso (6).

Los pacientes con patologías autoinmunes, como esclerodermia sistémica, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico han mostrado tener linfocitos más susceptibles a radiación, demostrado por un mayor grado de daño en el DNA en comparación con casos controles (6).

La dosis total/fraccionada, el tipo y calidad del rayo, el volumen y la superficie irradiada determinan el grado de daño en las capas de la piel y la microvasculatura. Cuando los fotones son absorbidos, puede ocurrir una fragmentación de la cadena sencilla y doble de DNA. Adicionalmente las moléculas ionizadas de agua forman radicales libres, los cuales tienen la capacidad de llegar al DNA y dañarlo. Las manifestaciones se dan durante o inmediatamente después de la exposición y curan prontamente (6). Se ha descrito que la dosis de radiación de más de

2 Gy por fracción se asocia a mayor desarrollo de reacciones cutáneas tardías severas (5).

El uso concomitante de agentes quimioterapéuticos descritos en la literatura como “radiosensibilizadores”, los cuales son administrados antes, durante o en menos de 7 días después de la radioterapia, causa aumento del daño celular y un retraso en la reparación del tejido, manifestándose clínicamente como xerosis severa, adelgazamiento de la piel y necrosis tisular. Un ejemplo de lo anterior es el uso de radioterapia concomitante con paclitaxel o docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama. El uso combinado de ambas terapias causa un daño de forma sinérgica en la piel, cuya gravedad va a depender de la dosis y el horario de administración (1,3,5,6,15-17).

## Fisiopatología

La piel está dividida en 3 capas: epidermis, dermis e hipodermis. En la dermis se encuentran vasos sanguíneos y linfáticos. La piel cumple diversas funciones, dentro de ellas, la más importante es la de función de barrera física, impidiendo el ingreso de agentes agresores; también una función inmunológica haciendo la presentación de antígenos para generar respuesta a patógenos que entren en contacto con ella (5,18).

Los efectos adversos a nivel cutáneo de la radiación ionizante se presentan por el daño generado en las moléculas a través de la transmisión

de energía, esto resulta en daño inmediato a los queratinocitos basales, pérdida de células de Langerhans, (aunque estas últimas se consideran altamente radiorresistentes, siendo reemplazadas por precursores circulantes, células dendríticas y las células madre del folículo piloso), seguido de la generación de radicales libres que se pueden reaccionar con componentes celulares que tiene como resultado rupturas irreversibles del ADN así como alteraciones en las proteínas, lípidos y carbohidratos componentes del tejido de la piel y procesos inflamatorios (5,18,19).

Algunos genes se han implicado en la generación de estrés oxidativo como los superóxido dismutasa 1, glutatión peroxidasa 1, tioredoxinas 1 y 2, proteína de choque térmico 27. Estas enzimas codificadas se regulan al alza en la curación de la piel después de la irradiación y las hemoxygenasas 1 y 2. Mientras que otras enzimas, como la glutatión S-transferasa, actúan como protector celular contra el estrés oxidativo. Sin embargo, se han estudiado polimorfismos estructurales de delección en genes *GSTM1* y *GSTT1*, que conducen a la pérdida de actividad enzimática que puede resultar en un mayor riesgo para toxicidad asociada a la radiación (18-21).

La exposición a la radiación también conduce a un deterioro de la función barrera de la epidermis debido a que destruye un porcentaje de queratinocitos afectando la propiedad de autorrenovación de la epidermis (5,18).

## Efectos agudos

Implican una combinación de lesión por radiación directa y una respuesta inflamatoria celular posterior, que afecta la epidermis, dermis y la vasculatura contenida en ella. La radiación ionizante durante la radioterapia produce daño tisular inmediato a través de la producción secundaria de electrones y especies reactivas de oxígeno (ROS) que atacan estructuras celulares, es decir, membranas celulares y el ADN; la tasa de generación promedio estimada es de 109 ROS por célula por día con rompimiento de 105 cadenas simples de ADN (6,19).

La susceptibilidad de la piel a la radiación se debe a la rápida tasa de proliferación y maduración

de células, de modo que los queratinocitos basales y células madre presentes en este estrato, las células del folículo piloso y los melanocitos son los más susceptibles. Esto interfiere con la producción normal y la maduración de las células epiteliales de la matriz capilar en el folículo piloso y también conduce al desarrollo de fibroblastos atípicos y vasculatura cutánea (22).

La reacción aguda causa cambios en la pigmentación de la piel a través de la migración de melanosomas; además, se interrumpe el crecimiento del cabello y causa un daño profundo a la dermis, lo cual interrumpe el proceso normal de repoblación de células de la piel, que da como resultado la liberación de sustancias similares a histamina, también serotonina, TNF- $\alpha$  derivado de mastocitos y triptasa que alteran la liberación de CCL8, CCL13, CXCL4, CXCL6 por fibroblastos dérmicos. Aunque los melanocitos son relativamente resistentes a la radiación, si la dosis de radiación es suficiente para destruir estas células, entonces hay una pérdida de coloración. Cabe tener en cuenta que a dosis más altas de radioterapia, se produce un mayor daño y la piel intenta compensar aumentando su tasa de mitosis en la capa basal de los queratinocitos (6,18).

Las reacciones epiteliales constan de cuatro etapas: eritema, descamación seca a 12-20 Gy, descamación húmeda a > 20 Gy y necrosis a 435 Gy (18,90). El eritema transitorio observado en las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento es probable a una dilatación capilar y un aumento de la permeabilidad vascular como resultado de mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos. El eritema generalizado sostenido ocurre en las siguientes 2 a 4 semanas se acompaña de degeneración epidérmica y edema dérmico como resultado de una infiltración de leucocitos en el tejido subyacente (5). El reemplazo de las células nuevas es más rápido que el desprendimiento de las células de eliminación, esto resulta en la piel gruesa y escamosa (descamación seca). A dosis más altas de radiación, la capa basal no se recupera y libera un exudado, lo que se conoce como descamación húmeda (6).

El daño vascular al endotelio induce hipoxia y aumenta el TGF- $\beta$ , una citoquina que juega un papel central en la mediación de la fibrosis inducida

por radiación. La fibrosis y la hipoxia tisular resultante del daño vascular da como resultado la generación de ROS, causando daño a las estructuras celulares y promueve la producción de citoquinas inflamatorias en la piel, lo cual causa desequilibrios en el sistema antioxidante y control redox de la cicatrización de heridas (6,18).

Los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales estimulan las células inmunes en las capas epidérmicas y dérmicas; así como en la circulación, estas señales de activación dan como resultado una cascada de citocinas y quimiocinas (IL -1A, IL-1b, TNF -a, IL-6, IL-8, quimiocinas, CCL4, CXCL10, CCL11 y CCL2), que a su vez resultan en fibrosis de la piel. La producción de metaloproteinasas de la matriz que degradan los componentes dérmicos y la capa de células basales, actúan sobre las células endoteliales vasculares para regular las moléculas de adhesión (es decir ICAM-1, VCAM -1 y E-selectina); estas moléculas de adhesión facilitan la migración transendotelial de células inmunes (neutrófilos, macrófagos y leucocitos) desde la circulación a la piel irradiada. También crean una reacción local inflamatoria de eosinófilos y neutrófilos que conducen a la autoperpetuación del daño tisular y la pérdida de la barrera protectora (6,18,22).

A nivel histológico, la piel con irradiación aguda muestra un infiltrado inflamatorio perivascular alrededor de los vasos sanguíneos dilatados con edema y desprendimiento de células epiteliales; a dosis más bajas producen aglomeración de cromatina nuclear, edema del núcleo y apoptosis, con dosis más altas causan desfiguración nuclear o pérdida de la membrana nuclear, distorsión mitocondrial y degeneración del retículo endoplasmático, así como necrosis celular directa, actividad mitótica en las células germinales de las glándulas sebáceas, folículos pilosos, y la epidermis está inhibida, y las células madre de la capa basal están agotadas (22).

## Efectos tardíos

Incluyen úlceras tardías, fibrosis y telangiectasias que se presentan semanas o años después de la exposición a la radiación (18). El desarrollo de dermatitis crónica y fibrosis cutánea parece ser

atribuible a la actividad de los fibroblastos dérmicos. La irradiación tiene efectos en la cascada de coagulación, ya que esto provoca un aumento asociado en la activación de TGF- $\beta$  inducida por la trombina que promueve inflamación y la superproducción de citocinas, permeabilidad endotelial vascular y la remodelación tisular. TGF- $\beta$  se une a su complejo receptor y se activan las SMAD3, proteínas que inician el proceso fibrótico (2,6).

Las células derivadas de la médula ósea (BMDC) parecen jugar un papel integral en la recuperación, las células mesenquimales endoteliales, las células progenitoras y las células mielomonocíticas han sido implicadas en el proceso de curación. Estas células son atraídas a sitios de daño por radiación debido a efectos quimiotácticos del factor derivado de células del estroma (SDF-1) y sobreproducción de CXCR4; las células mielomonocíticas parecen ser las BMDC predominantes que se localizan en el tejido irradiado y estimula la formación y reparación de vasos a través de la liberación de factores angiogénicos; sin embargo, estas células pueden iniciar la cascada inflamatoria y causar isquemia por reperfusión (2).

Las células madre derivadas de tejido adiposo (ADSC) son células multipotentes capaces de promover la angiogénesis, secretando mensajeros bioquímicos y estimulando la proliferación dérmica de fibroblastos durante la fase de reepitelización de la curación de la herida (2).

La dermatitis está estrechamente relacionada con la citocina TGF- $\beta$  que es una proteína reguladora que controla la proliferación y diferenciación de algunos tipos de células, cicatrización de heridas y síntesis de proteínas de la matriz extracelular, activa los fibroblastos, que son células clave en el desarrollo tardío inducido por radiación en cambios fibróticos. A largo plazo los cambios en la dermis son la atrofia y la fibrosis, están directamente asociadas con la lesión por fibroblastos inducida por radiación, hay destrucción de fibroblastos dérmicos y producción insuficiente de colágeno que conduce a un dermis atrófica (5,22).

Los fibroblastos atípicos permanentes pueden conducir a atrofia cutánea, contracción y fibrosis; estos efectos tardíos dependen del tipo de radiación, área, volumen, tamaño de fracción y dosis

de radiación total. La patogenia del desarrollo de telangiectasia se cree que se debe en parte a microvasculatura agudamente dañada y a producción de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos por las células alteradas (22).

La fibrosis está mediada por inflamación que comienza inmediatamente después de la radiación continúa por meses a años. El TNF- $\alpha$ , IL-6, e IL-1 han sido implicados en la respuesta inflamatoria, mientras que el TGF- $\beta$  y PDGF modulan y mejoran la actividad de fibroblastos y fomentan la producción de proteínas de la matriz extracelular (22).

La exposición repetitiva a la radiación produce una serie de ondas inflamatorias que conducen a alteraciones en las células de la piel que no ha tenido tiempo de reparar el daño existente, cuando se inicia la repoblación acelerada, hay un aumento en la radiosensibilidad de las células madre sobrevivientes y una disminución en el tiempo requerido para que las células reparan el daño inducido por la irradiación (6,18).

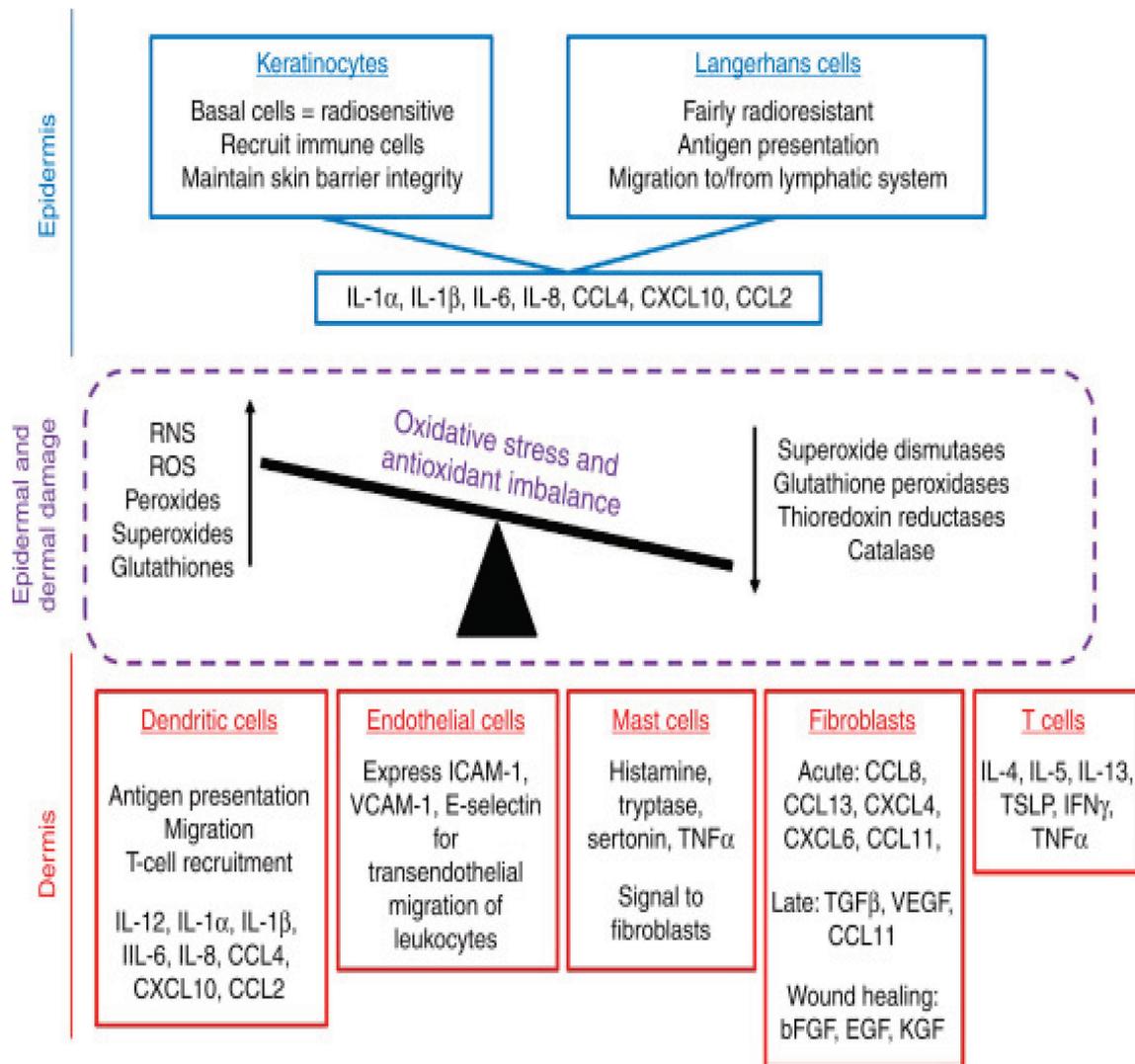
Se ha visto implicada una respuesta inmune mediada por células T ayudantes tipo 2, en la

continuidad de respuesta inflamatoria y en el proceso de cicatrización tardía de la herida después de la irradiación. La catalasa también se ha identificado como un posible mitigador de la lesión cutánea por radiación por su capacidad para reducir el factor de necrosis tumoral inducido por la producción de citocinas y especies reactivas de oxígeno (18).

Estos eventos, combinados con la inflamación intensa promovida por la regulación positiva de las moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1, contribuyen al deterioro de la función de barrera cutánea, colonización bacteriana, superinfección y producción de superantígenos.

Las lesiones graves producen la pérdida completa de la epidermis en el sitio alterado, exudados persistentes fibrinosos y edema. La reepitelización comienza dentro de 10 a 14 días después de la exposición a la radiación en ausencia de infección, sin embargo, esta se puede ver retrasada por la fibrosis, la disfunción de las células endoteliales y el aumento de citocinas. Después de un año de exposición a la radiación, la piel es delgada, hipovascularizada y susceptible a trauma e infecciones (6,18,19).

**Figura 1.** Identificación esquemática de las principales células y mediadores involucrados en la lesión en la piel por radiación. La radiación ionizante provoca la señalización entre la epidermis y dermis a través de las células de la piel residentes. En la epidermis, el daño inmediato a los queratinocitos basales y la liberación de radicales libres resulta en la formación incrementada de citoquinas y quimioquinas, las más destacadas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNFA, IL-6, IL-8, CCL4, CXCL10 y CCL2. Los queratinocitos, junto con los fibroblastos y las células endoteliales en la dermis, estimulan a las células residentes de la piel y reclutan células inmunes circulantes, tales como neutrófilos y macrófagos. Adicionalmente, las células de Langerhans en la epidermis y las células dendríticas en la dermis migran a los ganglios linfáticos para la presentación de antígeno y la estimulación de las células inmunes. La degranulación de los mastocitos liberan histamina, serotonina, TNFA, y triptasa. La estimulación de los fibroblastos está involucrada en la lesión en piel aguda, lesión en piel tardía y la curación de la lesión en piel. El estrés oxidativo es generado al tiempo de la exposición a la radiación, así como días después de la irradiación, porque la propagación de los radicales libres y el reclutamiento de las células inflamatorias, creando un imbalance antioxidante. El FGFb, factor de crecimiento fibroblástico básico; el EGF, factor de crecimiento epidérmico; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; K $\beta$ H, factor de crecimiento de queratinocitos; RNS, especies reactivas de nitrógeno; TNFA, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; TSLP, linfopoyetina del estroma tímico; VCAM-1, molécula de adhesión vascular-1; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial. Imagen tomada y modificada de:



Fuente: tomado de (18).

## Presentación clínica

Los cambios cutáneos relacionados con la radioterapia se han clasificado en agudos y crónicos.

### Radiodermatitis aguda

Las lesiones cutáneas tempranas se presentan dentro de los 90 días de inicio de la terapia, secundarias a necrosis en las líneas celulares de proliferación (6). El tiempo de inicio y el tipo de manifestación

presente en esta fase van a depender de la dosis de radiación (Tabla 2). El eritema transitorio es la manifestación inicial, el cual aparece 24 horas posteriores al inicio de la terapia y desaparece en pocos días, y es secundario una dilatación capilar y un aumento de la permeabilidad vascular (10). Entre la segunda y cuarta semana de radioterapia aparece un eritema generalizado, acompañado de xerosis e hiperpigmentación de la piel, en donde los pacientes suelen quejarse de dolor y sensación de rigidez (2,6).

**Tabla 2.** Tiempo de inicio y dosis de radiación de aparición de los síntomas

Manifestación cutánea	Tiempo de inicio	Dosis de radiación
Eritema/ hiperpigmentación	1- 2 semanas posterior a la RT	10-40 Gy
Descamación seca	3-4 semanas posterior a la RT	20-30 Gy
Descamación húmeda	≥ 4 semanas posterior a la RT	30-40 Gy

RT: Radioterapia  
Fuente: elaboración propia.

Cuando se alcanza una radiación acumulada de 20 Gy entre la tercera y sexta semana, aparece una placa descamativa caracterizada por prurito y xerosis. Dosis más altas de radiación pueden cursar con los cambios descritos previamente, acompañados de edema, exudado fibrinoso y en algunos casos formación de ampollas, con pequeños focos de microhemorragias. La piel se torna más sensible, lo que causa mayor predisposición a traumas,

infecciones, formación de úlceras y necrosis (2,6) (Figuras 1 y 2).

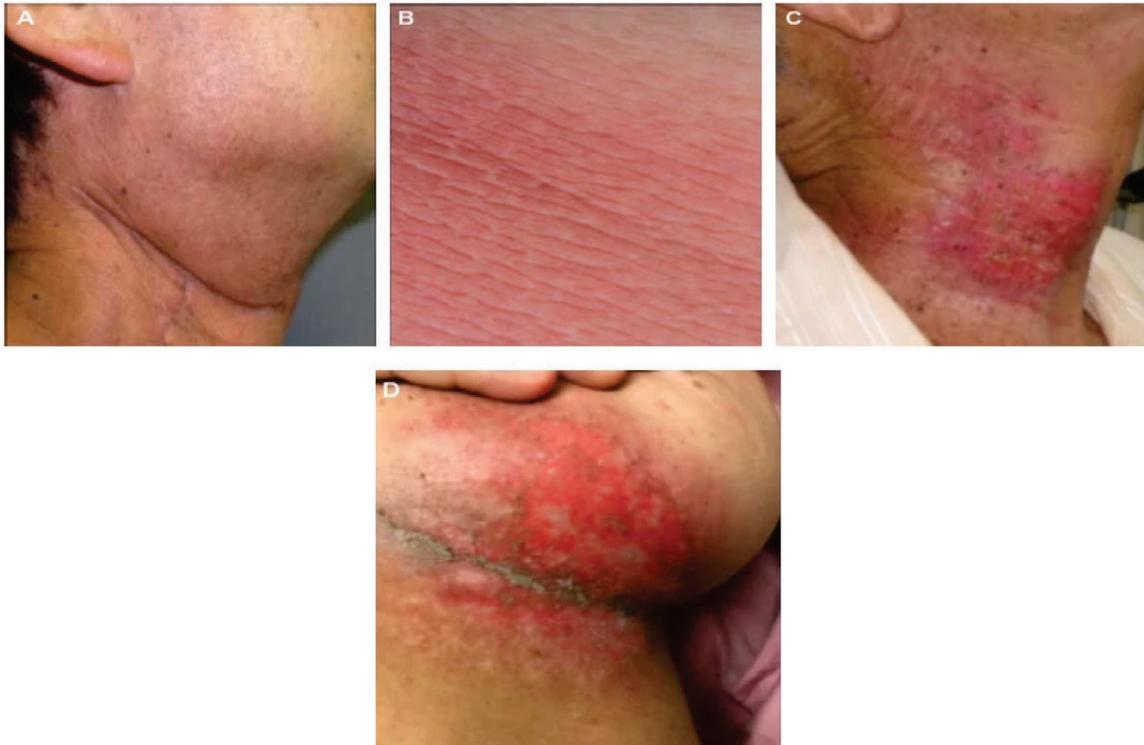
Los cambios agudos han sido clasificados en 4 estadios dependiendo de la severidad de las lesiones. La estadificación más aceptada para hacer una evaluación objetiva del paciente fue propuesta por el grupo de oncología y radioterapia (RTOG: Radiation Therapy Oncology Group) o del Instituto Nacional de Cáncer (NCI: National Cancer Institute) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación de la radiodermatitis aguda del Instituto Nacional de Cáncer (NCI)

Clasificación de la radiodermatitis				
0	1	2	3	4
Ninguna manifestación	Eritema leve o descamación seca	Eritema moderado o descamación húmeda en placas, limitada a los pliegues, edema moderado	Descamación húmeda confluyente ≥1.5 cm de diámetro, no confinada a pliegues, edema importante	Necrosis o ulceración de todo el espesor de la dermis, puede haber sangrado no inducido por trauma menor o abrasión

Fuente: elaboración propia.

**Figura 2.** Grados de la dermatitis aguda. Las imágenes A y B representan el grado 1 de la radiodermatitis con presencia de eritema respectivamente. Las figuras C y D corresponden a la radiodermatitis grado 2, con presencia de eritema moderado, descamación húmeda y algo de edema



Fuente: tomada y modificada de (72).

**Figura 3.** Radiodermatitis grado 3. Presencia de descamación confluyente



Fuente: tomado de (6).

## Radiodermatitis crónica

Las reacciones cutáneas crónicas son aquellas que se presentan después de 90 días de la radioterapia y pueden tardar en aparecer meses o incluso años posteriores a la terminación de esta (2).

Los cambios que se presentan son: adelgazamiento y atrofia de la piel, lesiones vasculares e induración de la piel que evoluciona a fibrosis, siendo este último el principal cambio. El resultado de la fibrosis es dado por un reemplazo del colágeno y tejido adiposo por fibroblastos y tejido fibroso, así como un aumento en la respuesta al factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), haciendo que la piel se torne tensa, con limitación para el movimiento y dolor (10).

También se pueden presentar cambios poiquilodermicos, dados por hiper o hipopigmentación, telangiectasias y la atrofia ya descrita. En algunos casos de mayor severidad, se puede presentar pérdida de los anexos cutáneos (uñas, folículos pilosos, glándulas sebáceas) por inhibición de la mitosis de las células encargadas de este proceso (Figura 4).

Posteriormente, ocurre una proliferación ex-céntrica de la capa miointima de las arterias y arteriolas causando trombosis de los pequeños vasos, que en conjunto con una piel atrófica por disminución en la población de fibroblastos y la reabsorción del colágeno, predisponen a erosiones,

ulceraciones, dolor y el desarrollo de infecciones (6) (Figuras 5 y 6).

La necrosis epidérmica es la manifestación más tardía de la radiodermatitis crónica. Se encuentra asociada a dosis altas de radiación, pérdida de la microvasculatura, retraso en la reparación de la piel e isquemia de la piel, predisponiendo también al desarrollo de infecciones, haciendo que sea de difícil manejo (6).

La calcificación distrófica subcutánea y el desarrollo de morfea o esclerodermia localizada, pueden ser una secuela de estos efectos tardíos. No se presenta de forma frecuente.

Los daños en el tejido adyacente a la radiación predisponen a lesiones malignas como lo son el carcinoma basocelular, presente en mayor frecuencia, que aunque tienen bajo potencial metastásico, es localmente invasivo, agresivo y destructor de la piel y estructuras anexas. Este carcinoma de la capa basal de la epidermis puede ser de tipo nodular, presentándose como una pápula translúcida con telangiectasias y ulceración frecuente, de tipo superficial, el cual se caracteriza por ser una placa escamosas de color rojo claro, con pigmento marrón que puede llegar a confundirse con un melanoma o de tipo infiltrativo con placas lisas color rosa, de bordes no definidos, frecuentemente atróficas (71). La aparición de carcinoma escamocelular, así como de otros tipos de cáncer, no está documentada plenamente (6).

**Figura 4.** Cambios crónicos por radioterapia. (A) pequeña hiperpigmentación después de radiación en una paciente con mastectomía; (B) leve hiperpigmentación de la piel del cuello con algo de linfedema; (C) hiperpigmentación e hipopigmentación con zonas de fibrosis en la región vulvar; (D) área con formación de telangiectasias



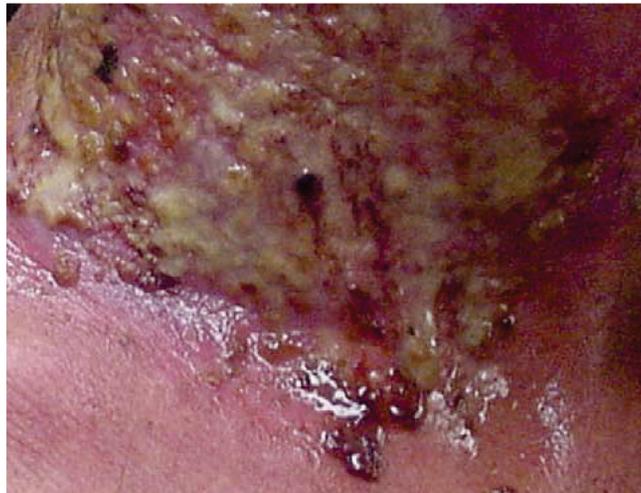
Fuente: tomada de (72).

**Figura 5.** Manifestaciones de radiodermatitis crónica. presencia de telangiectasias, úlcera y exposición de hueso



Fuente: tomada de (6).

**Figura 6.** Sobreinfección en radiodermatitis crónica



Fuente: tomada de (6).

## Prevención

**Recomendaciones generales:** Se recomienda la realización de lavados en las zonas irradiadas con agua tibia y jabón suave que evita la sobreinfección, ya que se ha demostrado que en comparación a pacientes que no realizan lavado de la zona irradiada, quienes realizan este procedimiento tienen menor sintomatología, como prurito, eritema y descamación. Debido a la mayor afectación en zonas de flexión, se recomienda evitar cualquier contacto entre los pliegues durante las sesiones de radioterapia, como ropa ajustada en la zona afectada, la fotoexposición, las temperaturas extremas y los traumatismos (5,6,23). El estudio de Dunst *et al.* demostró que con el uso de amifostina (citoprotector usado en radioterapia), el eritema posterior a la sesión era de menor grado (24); otro estudio desarrollado por Kumar *et al.* acerca del uso de ácido hialurónico demostró disminución en la incidencia de radiodermatitis de alto grado (39).

**Agentes tópicos:** El uso de corticoides tópicos como manejo preventivo ha sido controversial, algunos estudios recientes han demostrado un rol benéfico en cuanto a prevención, por ejemplo puede disminuir la incidencia de descamación húmeda de 2.5 a 5 veces en los estudios de Meghrajani *et al.* y Haruna *et al.* (7,25,26).

Se ha estudiado el uso del factor de crecimiento epidérmico humano, Moonkyoo Kong *et al.* demostraron mayor incidencia de radiodermatitis y radiodermatitis grado III en el grupo que no usó la crema con el factor en la zona irradiada, no hubo diferencias en cuanto al dolor (27,28).

**Agentes biológicos:** en cuanto a la prevención de la fibrosis crónica, se han planteado hipótesis sobre el TGF- $\beta$ 1, implicado en la activación de fibroblastos atípicos y su inhibición para disminuir el desarrollo de la fibrosis (14,29,30).

## Tratamiento radiodermatitis aguda

**Impacto en el tratamiento de cáncer:** los principales puntos en los cuales impacta la radiodermatitis como efecto secundario en el tratamiento en el tratamiento de cáncer son:

- Limitar la dosis terapéutica administrada (6,25).
- Interrupción en el tratamiento (6,25).
- Impacto considerable en la calidad de vida (6,25).

## Agentes tópicos

- **Corticoides:** Los corticoides de media o alta potencia en el tratamiento de la radiodermatitis

aguda son empleados por sus propiedades antiinflamatorias ya que modulan la expresión de interleuquinas 1 y 6 (proinflamatorias), producidas por la piel posterior a la radiación (14,40). Los estudios de Shaw *et al.* y Miller *et al.*, con mometasona en crema al 0.1 %, demostraron retraso en la aparición de radiodermatitis grado II, además de menor incidencia de ardor, prurito y enrojecimiento, frente al placebo usado en diferente zona del mismo paciente, respectivamente (27,31,32).

En cuanto a los síntomas asociados a la enfermedad como prurito, ardor e irritación, los corticoides tópicos a bajas dosis como betametasona y mometasona demostraron disminuir los síntomas, aunque no quitarlos en su totalidad, en los estudios de Koukourakis *et al.* y Wong *et al.* (33,44-46), en contraste con el estudio de Bolderston *et al.* en donde no se encontró diferencia significativa en la disminución de los síntomas incluido el dolor con los corticoides tópicos (41).

- *Ácido hialurónico*: el ácido hialurónico ha demostrado mejora de la cicatrización de las lesiones en modelos animales, ya que estas son causadas por radicales libres de oxígeno (42). Kirrova *et al.* evaluaron su eficacia en comparación con la crema emoliente aplicada en la zona irradiada (27,43), no encontrando diferencias significativas, salvo la tendencia a la mejoría del dolor en los pacientes que usaron ácido hialurónico.
- *Sucralfato*: el sucralfato ha mostrado reducción en el desarrollo de descamación húmeda en algunos estudios, otros niegan su utilidad en la disminución del eritema (47). El estudio de Falkowski *et al.* realizó una prueba terapéutica con sucralfato al 1 % en mamas, dividiéndolas por cuadrantes y dejando zonas sin tratamiento, sin mostrar eficacia; mientras que en el estudio de Kouloulalias *et al.*, en el que se usó sucralfato al 25 % y un grupo control con crema humectante, demostró el papel radioprotector del sucralfato, con un menor grado de desarrollo de radiodermatitis (27,48,49).
- *Urea*: la urea al 3 % en crema ha mostrado ciertos beneficios, Masferrer *et al.* demostraron que los pacientes que tuvieron un uso intensivo de la misma en comparación a un grupo de pacientes con tópicos estándar, presentaron menor incidencia de radiodermatitis, menor grado de toxicidad y menor proporción de radiodermatitis grado III o más (27,34,50).
- *Sulfadiazina argéntica*: la sulfadiazina argéntica en comparación a medidas de cuidados generales de higiene, demostró una menor severidad de las lesiones y retraso en la evolución de los grados de radiodermatitis en el estudio de Hemati *et al.* (27,51).
- *Ácido linoleico*: el empleo de ácido linoleico (una emulsión con ácidos grasos insaturados) mostró mejoría en el prurito en las semanas 1 a 5 de desarrollo de radiodermatitis en comparación a un grupo sin tratamiento, evidenciado en el estudio desarrollado por Jensen *et al.* (27,52).
- *Antioxidantes naturales*: el uso de aloe vera generó un efecto protector frente a la radiación acumulativa, en dosis superiores a 27 Gy en el estudio de Olsen *et al.* (53,54). A pesar de esto, no es recomendado su uso, ya que en la mayoría de los estudios se ha probado su inferioridad; el estudio de Heggie *et al.*, demostró mayores tasas de descamación, dolor, picazón y eritema con el uso de aloe vera, en comparación a la crema hidratante (53,55). El estudio de Merchant *et al.* demostró que, en pacientes pediátricos, el uso de aloe vera fue perjudicial, empeorando la sequedad y eritema en comparación a la crema a base de fosfolípidos (53,56), y en un ensayo controlado realizado por Hoopfer *et al.*, el aloe vera generó un peor desenlace en la radiodermatitis aguda en comparación con el placebo (53- 68).

En cuanto al uso de caléndula, la evidencia muestra que, a pesar de ser una opción segura, su eficacia es débil (53,57). Pommier *et al.* encontraron que la caléndula tópica reduce significativamente la dermatitis aguda grado II o mayor, en comparación a la crema de trolamina en pacientes con cáncer de mama, siendo más beneficiosa en pliegues cutáneos, pero con una mayor dificultad de aplicación referida por los pacientes (53,58), sin embargo Sharp *et al.* no encontraron diferencias

en cuanto a mejoría de síntomas y calidad de vida en comparación al uso de crema hidratante (27,59).

Los extractos de polifenol del té verde, en particular el galato de epigallocatequina, han demostrado ser protectores contra la radiación gamma en modelos de ratones, en el estudio de Guo *et al.* (53,60), también han reducido significativamente los niveles de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e IL-1, demostrado en el estudio de Hu *et al.* (53, 85). Estos extractos proporcionan protección significativa en humanos contra los rayos UV, según Elmets *et al.* y Camouse *et al.* A pesar de lo descrito, se requieren estudios adicionales específicos para radiodermatitis aguda (53,61,62).

- Antimicrobianos: el desarrollo de infección es un riesgo relacionado con la piel irradiada, los antimicrobianos tópicos o sistémicos son útiles si se presenta infección concomitante con criterios clínicos o en cultivo positivo, pero no deben usarse como tratamiento profiláctico por el riesgo de generar hipersensibilidad o resistencia (3,4,18).
- Apósitos e hidrocoloideos: los apósitos se basan en el principio de que un ambiente húmedo favorece una curación óptima de la herida (3). Este ambiente puede generarse por medio de apósitos semipermeables u oclusivos con base de silicona o hidrocoloide, que se adhieren a piel sana, no a heridas abiertas, proporcionando protección mecánica contra nuevos traumas, ya que simula la capa basal de la piel, aumentando la regeneración dérmica posterior a la radioterapia (63), y mejorando el dolor, malestar, picazón y ardor.

En el caso del vendaje de nylon de hoja de plata, que tiene propiedades antimicrobianas, no ha demostrado disminuir los signos o síntomas en algunos estudios (64,65), y en otros ha acelerado el proceso de curación, disminuyendo la incidencia de reacciones cutáneas severas y el dolor causado por la radiodermatitis (69). Aquino *et al.* no evidenció efectividad en el tratamiento de la dermatitis en el pliegue inframamario, en comparación a los cuidados generales de la piel (27,65).

El vendaje de poliuretano mostró, en el estudio de Diggelman *et al.* una reducción de la extensión

del eritema, efectos calmantes, reducción del dolor y fricción que, aunque sin significancia estadística, fueron cambios referidos por los pacientes, esto en comparación a la crema hidratante (27,66), mientras que en el estudio de Paterson *et al.*, el apósito disminuyó la extensión de la reacción y fue preferido por los pacientes en relación a disminución del dolor, prurito, ardor y mayor bienestar, aunque sin significancia estadística sobre la crema hidratante (27,67).

A pesar de estos beneficios, se debe ser precavido con la remoción repetitiva del apósito ya que se puede llegar a dañar la capa basal epidérmica. Para esto es recomendable el uso de apósito de hidrogel, ya que no es adherente, permitiendo una fácil extracción y la aceleración de la curación de la descamación húmeda (5,3).

## Tratamiento radiodermatitis crónica

El tratamiento de la radiodermatitis crónica puede ser un poco más complejo, puesto que ya existen cambios en la piel, como por ejemplo fibrosis, adelgazamiento de la epidermis, atrofia de la dermis, mala vascularización, cambios de la pigmentación, entre otros. Para la fibrosis cutánea, se ha usado pentoxifilina a dosis de 800 mg/día (vasodilatador periférico que reduce la expresión de TGF, normalizando el fenotipo de los fibroblastos), sola o en combinación con vitamina E, además de inyecciones intramusculares de superóxido dismutasa liposomal e IFN gamma, los cuales inhiben a los fibroblastos disminuyendo la fibrosis cutánea a la tercera semana de inicio terapéutico (33,35-38). La terapia con láser se ha propuesto como opción para el manejo de la hiperpigmentación y para la disminución de telangiectasias (70,71).

**Tratamiento genético:** Se han encontrado que polimorfismos en un solo nucleótido y daños en los genes de reparación del ADN, pueden resultar útiles para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar dermatitis posterior a recibir radiación ionizante. Existen patologías que presentan mutaciones genéticas, las cuales aumentan el riesgo del paciente de desarrollar radiodermatitis, como: el

síndrome de Gorlin, ataxia telangiectasia y xeroderma pigmentoso; otros trastornos que aumentan el riesgo de lesión cutánea por radiación como el síndrome de Gardner, el melanoma maligno hereditario y el síndrome de nevo displásico (5,6).

## Conflicto de interés

Ninguno

## Referencias

1. Fernández M, Martín B, Peña I, López M, García M. Effectiveness of semi-permeable dressings to treat radiation-induced skin reactions. A systematic review. *European journal of cancer care*, 2017;26(6):e12685.
2. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17(3):277-292.
3. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. In *Seminars in oncology nursing*. 2011;27(2):e1-e17.
4. Deborah Feight RN, Tara Baney N, Susan Bruce R, Maurene McQuestion R. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Radiation Dermatitis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2011;15(5):481.
5. Hegedus F, Mathew L, Schwartz R. Radiation dermatitis: an overview. *International journal of dermatology*. 2017;56(9):909-914.
6. Hymes S, Strom E, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(1), 28-46.
7. Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer research*. 2017;37(10), 5343-5353.
8. Bonomo B, Loi M, Desideri I, Olmetto E, Paoli C, Terziani F, Francolini G. Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;120:98-110.
9. Villavicencio M, Granados M, Vilajosana E, Domínguez J. Management of radiodermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *International journal of dermatology*, 2017;56(6):602-609.
10. Mendelsohn F, Divino C, Reis E, Kerstein M. Wound care after radiation therapy. *Advances in skin & wound care*. 2002;15(5):216-224.
11. Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, Haga C, Ito R, Arai S, Kawamori J. Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Japanese journal of clinical oncology*. 2015;45(12):1146-1153.
12. Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Grabenbauer G, Amann K, Radespiel-Tröger M, Neukam F, Rodel F. Transforming growth factor  $\beta 1$  and  $\beta 2$  (TGF $\beta 2$ /TGF $\beta 2$ ) profile changes in previously irradiated free flap beds. *Head & neck*. 2002;24(1):33-41.
13. Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ago.;81(2):558-567
14. Bernier J, Bonner J, Vermorken J, Bensadoun R, Dummer R, Giralt J, Segaert S. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*. 2007;19(1):142-149.
15. Ferreira E, Vasques C, Gadia R, Chan R, Guerra E, Mezzomo L, Reis P. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(3):1001-1011.
16. Franco P, Potenza I, Moretto F, Segantin M, Grosso M, Lombardo A. *Hypericum perforatum* and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):297.
17. Bensadoun R, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer management and research*. 2013;5:401.
18. Ryan J. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3):985-993.
19. Borghini A, Vecoli C, Mercuri A, Petruzzelli M, D'Errico M, Portaluri M, Andreassi M. Genetic risk score and acute skin toxicity after breast radiation therapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2014;29(7):267-272.

20. Gaugler MH, Neunlist M, Bonnaud S, Aubert P, Benderitter M, Paris F. Intestinal epithelial cell dysfunction is mediated by an endothelial-specific radiation-induced bystander effect. *Radiat Res.* 2007;167(2):185-193.
21. Isebaert Sofie F, Swinnen Johannes V, McBride William H, Begg Adrian C, Haustermans Karin M. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(5):1515-23.
22. Bray F, Simmons B, Wolfson A, Nouri K. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatology and therapy.* 2016;6(2):185-206.
23. Aragüés H, Pérez A, Fernández S. Dermatitis inflamatorias asociadas a radioterapia. *Actas Dermo-Sifilográficas,* 2017;108(3):209-220.
24. Dunst J, Semlin S, Pigorsch S, Müller A, Reese T. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2000;176(9):416-421.
25. Salvo N, Barnes E, Van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, De Angelis C. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current oncology.* 2005;17(4):94.
26. Meghrajani C, Co H, Ang-Tiu C, Roa C. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert review of clinical pharmacology.* 2013;6(6):641-649.
27. Fernández M, Martín B. Efectividad del tratamiento tópico en pacientes con cáncer de mama que sufren radiodermatitis. Una revisión sistemática. *Enfermería Clínica.* 2015;25(6):327-343.
28. Kong M, Hong S. Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2013;14(8):4859-4864.
29. Müller K, Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells. *Experimental hematology.* 2007;35(4):96-104.
30. Segart S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of oncology.* 2005;16(9):1425-1433.
31. Shaw S, Nien H, Wu C, Lui T, Su J, Lang C. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: A clinical trial. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2015;114(5):407-414.
32. Miller R, Schwartz D, Sloan J, Deming R, Anders J, Atherton J. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics.* 2011;79(5): 1460-1466.
33. Wong R, Bensadoun R, Boers-Doets C, Bryce J, Chan A, Epstein J, Lacouture M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Supportive Care in Cancer.* 2013;21(10):2933-2948.
34. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, Hanson J. Three-arm randomized phase III trial: quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy. *Clinical breast cancer.* 2015;15(3): 181-190.
35. Lanigan S, Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol.* 2003;148:77-9.
36. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix J. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *Journal of Clinical Oncology.* 1999;17(10):3283-3290.
37. Delanian S, Baillet F, Huart J, Lefaix J, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal CuZn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiotherapy and oncology.* 1994;32(1):12-20.
38. Gottlöber P, Steinert M, Bähren W, Weber L, Gerngroß H, Peter R. Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics.* 2001;50(1):159-166.
39. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. *Journal of medical imaging and radiation oncology.* 2010;54(3):264-279.
40. Boström Å, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiotherapy and Oncology.* 2001;59(3):257-265.
41. Bolderston A, Lloyd N, Wong R, Holden L, Robb-Blenderman L. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reac-

- tions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14(8):802.
42. Trabucchi E, Pallotta S, Morini M, Corsi F, Franceschini R, Casiraghi A, Minghetti P. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. *International journal of tissue reactions*. 2002;24(2):65-71.
  43. Kirova Y, Fromantin I, Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, Bollet M. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(2):205-209.
  44. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(10):1673-1682.
  45. Elmariah, S, Lerner, E. Topical therapies for pruritus. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2011;30(2):118.
  46. Koukourakis G, Kelekis N, Kouvaris J, Beli I, Kouloulis V. Therapeutics interventions with anti-inflammatory creams in post radiation acute skin reactions: a systematic review of most important clinical trials. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2010;4(2):149-158.
  47. Dirier A, Akmansu M, Bora H, Gurer M. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2007;32(5):571-573.
  48. Falkowski S, Trouillas P, Duroux J, Bonnetblanc J, Clavère P. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(1):57-65.
  49. Kouloulis V, Asimakopoulos C, Tolia M, Filippou G, Platoni K, Dilvoi M, Kelekis N. Sucralfate gel as a radioprotector against radiation induced dermatitis in a hypo-fractionated schedule: a non-randomized study. *Hippokratia*. 2013;17(2):126.
  50. Masferrer J, Mejía M, Fernández M, Astudillo A, Armenteros M, Hernández V, Ferre A. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clinical and Translational Oncology*. 2010;12(1):43-48.
  51. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh B, Akbari M, Tajvidi M, Gookizadeh A. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(8):1613-1618.
  52. Jensen J, Gau T, Schultze J, Lemnitz G, Fölster-Holst R, May T, Proksch, E. Treatment of Acute Radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011;187(6):378-384.
  53. Kodiyan J, Amber K. Topical antioxidants in radio-dermatitis: a clinical review. *International journal of palliative nursing*. 2015;21(9):446-452.
  54. Olsen D, Raub W, Bradley C, Johnson M, Macias J, Love V, Markoe A. April). The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. In *Oncology nursing forum*. 2001;28(3).
  55. Heggie S, Bryant G, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, Heath J. A phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer nursing*. 2002;25(6):442-451.
  56. Merchant T, Bosley C, Smith J, Baratti P, Pritchard D, Davis T, Xiong X. A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and aloe vera-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients. *Radiation Oncology*. 2007;2(1):45.
  57. Kodiyan J, Amber K. A review of the use of topical calendula in the prevention and treatment of radiotherapy-induced skin reactions. *Antioxidants*. 2015;4(2):293-303.
  58. Pommier P, Gomez F, Sunyach M, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(8):1447-1453.
  59. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar, M. differences between *Calendula* cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions—results from a randomised blinded trial. *European Journal of Oncology Nursing*. 2013;17(4):429-435.
  60. Guo S, Hu Y, Liu P. Article in Chinese [Protective activity of different concentration of tea polyphenols and its major compound EGCG against whole body irradiation-induced injury in mice]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2010; 35(10):1328-31.
  61. Elmets C, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(3), 425-432.
  62. Camouse M, Domingo D, Swain F, Conrad E, Matsui M, Maes D, Baron E. Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Experimental dermatology*. 2009;18(6):522-526.

63. White R. Evidence for atraumatic soft silicone wound dressing use. *Wounds* uK. 2005;1(3):104-9.
64. Zhong W, Tang Q, Hu L, Feng H. Mepilex Lite dressings for managing acute radiation dermatitis in nasopharyngeal carcinoma patients: a systematic controlled clinical trial. *Medical oncology*. 2013;30(4):761.
65. Aquino-Parsons C, Lomas S, Smith K, Hayes J, Lew S, Bates A, Macdonald A. Phase III study of silver leaf nylon dressing vs standard care for reduction of inframammary moist desquamation in patients undergoing adjuvant whole breast radiation therapy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2010;41(4):215-221.
66. Diggelmann K, Zytkovicz E, Tuaine, J, Bennett, N, Kelly L, Herst P. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *The British journal of radiology*. 2010;83(995):971-978.
67. Paterson D, Poonam P, Bennett N, Peszynski R, Van Beekhuizen M, Jasperse M, Herst P. Randomized intra-patient controlled trial of mepilex lite dressings versus aqueous cream in managing radiation-induced skin reactions post-mastectomy. *J Cancer Sci Ther*. 2012;4(11):347-356
68. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, Hanson J. Three-arm randomized phase III trial: quality aloe and placebo cream versus powder as skin treatment during breast cancer radiation therapy. *Clinical breast cancer*. 2015;15(3):181-190.
69. Naylor W, Mallett J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *European Journal of Oncology Nursing*. 2001;5(4):221-233.
70. Hymes S, Strom E, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(1):28-46.
71. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-7.
72. Leventhal J, Rasar Young M. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2017; 31(12):885-7- 894-9.





## Métodos de cierre temporal de la pared abdominal: bolsa Bogotá y sistema VAC

Camilo Canizales<sup>a</sup> ■ Elkin Díaz<sup>a</sup> ■ Carlos Figueroa<sup>a</sup> ■ Viviana Ruiz<sup>a</sup> ■ Manuel Velásquez<sup>a</sup> ■ Rubén Caycedo<sup>b</sup>

**Resumen:** El abdomen abierto es uno de los mayores desafíos al que se enfrentan los cirujanos generales. El manejo inicia con la elección de la técnica de cierre temporal adecuada según los recursos que se dispongan. Esta elección debe tener en cuenta aspectos importantes como la prevención de la evisceración, permitir la salida del líquido de la cavidad peritoneal, minimizar los daños a la pared abdominal y evitar la formación de adherencias. En los últimos años se han descrito múltiples técnicas de cierre temporal de la pared abdominal para tratar principalmente la hipertensión intraabdominal, el síndrome compartimental y el control de daños. El objetivo de esta revisión es describir y comparar las técnicas de la bolsa Bogotá y el sistema VAC y sus respectivas ventajas y desventajas.

**Palabras clave:** técnica de abdomen abierto; cierre temporal abdominal; bolsa Bogotá; VAC; síndrome compartimental; control de daños

---

**a** Estudiantes de la Facultad de Medicina, VII semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

**b** Cirujano general, Docente de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Correspondencia: Carlos A. Figueroa B. u0401859@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.a n.o 49-00. Bogotá, Colombia.

## *Methods of temporary abdominal wall closure: Bogota bag and VAC system*

**Abstract:** An open abdomen is one of the biggest challenges faced by general surgeons. Management begins with the choice of an appropriate temporary closure technique depending on the available resources. This choice should consider important aspects such as preventing evisceration, allowing fluid to flow out of the peritoneal cavity, minimizing damage to the abdominal wall and preventing adhesions. In recent years, multiple techniques of temporary abdominal wall closure have been described to treat mainly intra-abdominal hypertension, compartmental syndrome, and damage control. The objective of this review is to describe and compare the Bogota Bag and the VAC system techniques and their relevant advantages and disadvantages.

**Key words:** Abdominal temporary closure; compartmental syndrome; damage control; Bogota bag; open abdomen technique; VAC

## Introducción

Los métodos de cierre temporal han sido descritos a lo largo de la historia con el fin de permitir reintervenciones en pacientes con diferentes indicaciones; entre las más frecuentes están sepsis de origen abdominal, síndrome compartimental y cirugía de control de daños. Las indicaciones, secundarias al abdomen abierto, consisten en la separación completa de los planos abdominales para exponer las vísceras de la cavidad de forma controlada para manejo terapéutico después de una laparotomía (1,2).

Basados en antecedentes históricos, en 1984 el doctor Oswaldo Borrález utiliza por primera vez una bolsa de polivinilo, como las de las soluciones endovenosas, para cubrir el abdomen de un paciente, intervenido por tercera vez por estallido hepático. Dado los múltiples accesos a la cavidad, era físicamente imposible el cierre definitivo, lo que llevó al desarrollo de una de las técnicas más utilizadas a nivel mundial, antiguamente llamada bolsa de Bogotá, en la actualidad, *bolsa de Borrález* (3-5).

Actualmente son utilizados cierres temporales con diferentes mecanismos como *towel clips* para el cierre de la piel con los planos profundos abiertos, suturas de retención o sistemas de reaproximación abdominal con el fin de evitar evisceración, mantener constante la presión intraabdominal y permitir las reintervenciones necesarias al cirujano (1,6). Estos sistemas de cierre tienen un uso generalmente en conjunto con el VAC, patentado en 1997 por Louis Argenta y Michael Morykwas, indicando que, con la aplicación de presión negativa en la cavidad, facilita la granulación del tejido, la aproximación tisular de los planos profundos abdominales y, por último, el cierre definitivo (7-9).

## Marco Teórico

### Abdomen abierto

El abdomen abierto es definido como la separación intencional de los planos cutáneos, muscular y aponeurótico que conlleva a una exposición visceral regulada, posterior a una cirugía de control

de daños o del síndrome compartimental del abdomen. En consecuencia, el abdomen abierto va a requerir un método de cierre temporal (2,10).

El abdomen abierto inicialmente fue descrito por los cirujanos de trauma; en la actualidad el manejo del abdomen abierto y las técnicas de cierre temporal se han convertido en una herramienta útil en cirugía. Se han descrito cinco indicaciones en las que el abdomen debe dejarse abierto de forma aguda (11).

1. Pacientes con hipertensión intraabdominal y posterior síndrome compartimental abdominal.
2. Cirugía de control de daños.
3. Pacientes en los cuales la fascia no se puede cerrar.
4. Pacientes con infecciones intraabdominales severas.
5. Pacientes que requieran una laparotomía exploratoria en las próximas 48 a 72 horas o una segunda cirugía.

Entre las principales indicaciones para utilizar técnicas de cierre temporal se encuentra el síndrome compartimental abdominal (SCA) y la cirugía de control de daños (1). Respecto al SCA, se define como una hipertensión intraabdominal mayor a 20 mmHg con evidencia de hipoperfusión de órgano distal (12). El SCA primario a menudo ocurre por un traumatismo abdominal, pancreatitis, ascitis y hemorragia retroperitoneal. Mientras que el SCA secundario incluye edema intestinal masivo causado principalmente por sepsis, fuga capilar, reanimación masiva con líquidos o quemaduras (13,14). En contraste, la cirugía de control de daños es un término utilizado para describir el manejo quirúrgico de un paciente cuya vida se ve amenazada. En estos pacientes se debe considerar la presencia de una triada letal compuesta por coagulopatía, hipotermia (< 35.°C) y acidosis severa (pH < 7,2) (13,15,16).

### Métodos de cierre temporal

Los cierres temporales han sido estudiados a lo largo del siglo XX debido a la necesidad de contener

las complicaciones secundarias a procedimientos invasivos de abdomen como laparotomías por sepsis, isquemia intestinal, cirugía vascular y control de daño por trauma (6,17). Actualmente se pueden utilizar más de un método para proponer el cierre de la pared abdominal en instancias posteriores a las cirugías con el principal objetivo de prevenir síndrome compartimental, tener control de infecciones, evitar la evisceración y el aumento de la presión abdominal, facilitando el cierre definitivo de la cavidad (9,18).

La bolsa de Bogotá, técnica usualmente implementada dado a su economía, en la que una bolsa de polivinilo se sujeta a las aponeurosis o bordes cutáneos, la visualización del contenido abdominal y la fácil colocación son sus principales ventajas. Sin embargo, es posible que el tejido al que está sujetado sufra daño y eventualmente sea indicado el uso de injertos de piel (7,18).

En cuanto al sistema ABRA, se utiliza para evitar complicaciones relacionadas con métodos de sutura, se trata de una sutura elástica que progresivamente junta los bordes fasciales. Con este mecanismo es común encontrar el sistema asistido por vacío (VAC) en el cual se cubre el peritoneo con un apósito de poliuretano similar a una esponja y tubos de drenaje que se conectan a una bomba de vacío que proporciona 150 mm Hg de succión. La principal ventaja del *vacuum pack* es la formación del tejido de granulación y el retiro de sustancias inflamatorias o infecciosas que se encuentren en la cavidad y previene el aumento de la presión en el abdomen facilitando la cicatrización (1,7,8).

Al surgir nuevos sistemas, se han clasificado en función del tiempo de instauración y sus correspondientes modificaciones (6). Se han establecido tres generaciones de estos métodos; primera generación, que tiene como principio la cobertura abdominal y en donde encontramos el cierre de piel y recubrimiento sintético; segunda generación, el cual su principal fundamento es el control de líquido donde nació la idea de empaque a vacío, y por último, la tercera generación que se fundamenta en la terapia de presión negativa donde encontramos técnicas como VAC y ABThera (15,19,20).

## Bolsa Bogotá

A lo largo de los años los cirujanos de trauma se han enfrentado al manejo de pacientes que requieren dejar la cavidad abdominal abierta. Todos estos pacientes deben manejarse siguiendo unos lineamientos básicos: drenaje del foco séptico, desbridamiento del tejido necrótico y la prevención de su reacumulación (21).

La bolsa Bogotá fue descrita por primera vez por cirujanos en Colombia (22). Para entender la historia de este método de cierre temporal debemos remontarnos al año 1984 en el hospital San Juan de Dios de Bogotá. El doctor Oswaldo Borrález se encontraba en su segundo año de residencia de cirugía y atendía a un paciente que presentaba estallido hepático por trauma directo al estar desempeñándose como mecánico y sufrió un accidente por aplastamiento (21). Debido a sus lesiones, se imposibilitaba el cierre de su pared abdominal. En ese momento no se encontraban los materiales necesarios, por ello, el doctor Oswaldo Borrález se vio forzado a utilizar un elemento simple y sencillo: una bolsa estéril de solución parenteral. Ese fue el escenario que dio origen a la utilización de un elemento disponible en todas las salas de cirugía: una bolsa de polivinilo para el manejo de abdomen abierto. Históricamente llamada *bolsa Bogotá* por el doctor David Feliciano (21,23).

En el manejo con Bolsa Bogotá en pacientes con abdomen abierto permite: el drenaje periódico de la cavidad, facilitar el cierre rápidamente de la cavidad, prevenir la evisceración, permitir la adecuada ventilación, evitar el cierre de la pared a tensión previniendo el desarrollo del síndrome compartimental, conservar adecuadamente la aponeurosis y la piel y facilitar la deambulacion precoz (21).

Inicialmente se debe vaciar, limpiar y secar la bolsa de solución parenteral. Se realizan dos cortes en un extremo y en un lado de la bolsa y posteriormente esta se abre y se deja plana en un recipiente absorbente. Se recomienda realizar un proceso de esterilización de vapor a bajas temperaturas durante 30 minutos para evitar daño del material plástico (24). Se debe considerar el tamaño del defecto a cubrir para el corte de la bolsa. Este fragmento

para utilizar se fenestra con aberturas de 1 mm, requiriendo entre 6 y 8 aberturas para el drenaje del abdomen (25). Esta cubierta se sutura a la piel o fascia abdominal del paciente con sutura de *nylon* o *vycril*, asegurando la contención de las vísceras abdominales (26). En la línea de sutura se aplica vendaje impregnado de antibióticos y se usa una cubierta plástica adhesiva cubierta de yodo, que evita la salida de líquido de la cavidad abdominal. Cada 24 horas, esta cobertura se inspecciona y se cambia (27).

En el hospital Valme, España, en un total de 12 pacientes, se empleó la bolsa Bogotá, que se colocó para controlar los riesgos de la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental. Estos pacientes tenían una edad media de 60 años, 7 eran hombres y 5 eran mujeres (5). Brox-Jiménez *et al.* reportó que no se presentó ninguna complicación relacionada con el uso de la bolsa Bogotá, la cual se retiró entre los días 1 y 65 después de la cirugía. En ningún caso se evidenció la aparición de fístulas intestinales ni colecciones infectadas intraabdominales. El recambio de la bolsa se realizó en salas de cirugía con todas las medidas asépticas, durante el postoperatorio y control a todos los pacientes en la unidad de cuidados intensivos para recibir apoyo hemodinámico y monitorización (5).

Cuenca *et al.* en un estudio observacional y longitudinal de 25 pacientes manejados con abdomen abierto, en un periodo de tiempo de febrero de 2005 a diciembre del 2010, se adoptó la técnica de bolsa de Bogotá. Todos los pacientes recibieron terapia antibiótica y se programaron lavados cada 48 horas, de los cuales 13 eran mujeres y 12 eran hombres y la edad promedio fue de 51 años. 8 pacientes recibieron nutrición enteral y 17 parenteral. El promedio de días de internación fue de 48 días (de 2 a 94). Fueron llevados a la unidad de cuidados intensivos por sepsis abdominal 10 pacientes. 5 pacientes presentaron fístulas intestinales y 11 pacientes fallecieron por *shock* séptico. El seguimiento a 36 meses fue favorable en el resto de los pacientes (28).

En el Departamento de Cirugía General de la Facultad de Medicina de la Universidad Suleyman, Demirel, entre junio de 2008 y abril de 2014, Karakose *et al.*, realizaron un estudio

retrospectivo para determinar los factores que afectan la mortalidad y la efectividad del uso de la bolsa de Bogotá como técnica de cierre abdominal temporal en pacientes con relaparotomías planificadas (29).

En un total de 38 pacientes se utilizó la técnica de bolsa Bogotá, entre los que 23 eran hombres y 15 mujeres, con una edad media de  $58,94 \pm 17,89$  años. Se concluyó que en los pacientes en quienes se utilizó la bolsa Bogotá, fue un método fácil y económico para el cierre temporal de la cavidad abdominal. Sin embargo, las altas tasas de mortalidad observadas están relacionadas con el diagnóstico, el puntaje APACHE II, la edad y la insuficiencia orgánica (29).

En contraste, Muhammad *et al.*, realizaron un estudio descriptivo en el hospital Mayo, Lahora, Pakistán, desde septiembre de 2011 hasta febrero de 2015, el cual incluyó pacientes sometidos a laparotomía y que no pudieron cerrarse principalmente debido a la pérdida traumática de los bordes aponeuróticos y el intestino edematoso que requirieron manejo por bolsa Bogotá. Este estudio se realizó con 55 pacientes de los cuales 37 eran hombres y 18 eran mujeres. Se determinó que este método de cierre temporal abdominal es un medio eficaz y evitó las complicaciones debidas a heridas abdominales abiertas (30).

En 1995 el Doctor Oswaldo Borráz realizaba una modificación a la técnica de bolsa Bogotá, utilizando una bolsa grande dentro de la cavidad peritoneal, suelta y cubriendo las vísceras abdominales, posiciona y fija a la piel otra bolsa plástica, reportando esta técnica en 554 casos de aproximadamente 1254 manejados. Con esta variación se ha evidenciado que en los pacientes se facilita los abordajes dentro de la cavidad abdominal porque evitan que se formen adherencias de las vísceras al peritoneo parietal, disminuyendo considerablemente el riesgo de lesiones viscerales y facilitando los lavados de la cavidad con el fin de lograr el cierre definitivo de la pared abdominal. Cuando se confirma que el paciente no requiere más drenajes ni lavados, se deben retirar las dos bolsas, se tallan los colgajos aponeuróticos, se realizan múltiples incisiones en las fascias, lo cual permite aproximar los bordes sin tensión y sin utilizar mallas (21).

Actualmente, la bolsa Bogotá sigue vigente en su uso para prevenir la evisceración del contenido abdominal, mientras que previene el aumento de la presión intraabdominal y el síndrome compartimental. El uso de este método de cierre temporal también puede ser valioso en casos de control de daños por sangrado intraabdominal, en donde se anticipa un cierre abdominal definitivo dentro de los próximos 2 a 3 días. Sin embargo, su uso ha sido abandonado en la mayoría de los centros de trauma modernos debido al desarrollo de nuevos métodos de cierre que son más efectivos. Sus principales desventajas es que no permite la eliminación de ningún fluido abdominal infectado, requiere la esterilización de la bolsa antes de usarla, pérdida del dominio abdominal, *shock* séptico, presentando riesgo de evisceración y dificultad para movilizar al paciente (38). No obstante, todavía se usa en la gran mayoría de los países por ser una técnica de bajo costo, alta resistencia y que no presenta reacciones alérgicas ni inflamatorias que está disponible en todas las salas de cirugía, no es adherente y es fácil de aplicar (11,13,23).

### **VAC® (*vacuum-assisted closure*)**

La terapia VAC hace parte de la tercera generación de sistemas de cierre temporal de abdomen, es una técnica que implica el manejo de la presión negativa como contribución para el cierre de la herida teniendo en cuenta diferentes fundamentos, de los cuales se hablarán más adelante (31).

Este tipo de terapia consiste en el uso de presión negativa que tiene origen en la medicina china, donde usaban la presión negativa en ciertos tratamientos de heridas simples empleando apósitos; sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX que se empezó a practicar su uso en heridas abiertas. Esta técnica empezó a evolucionar en Alemania cuando el traumatólogo Fleischmann propuso el método de drenaje con sellado al vacío (VSD), que combinaba el drenaje tradicional de presión negativa con vendajes de sellado moderno, en fracturas y heridas en miembros inferiores. A partir de esto empezaron a realizar ciertos avances y aplicarlos en otras heridas. En 1995 en China el médico Qiu Huase realizó el uso de esta técnica VSD en un abdomen abierto por primera vez, dos años más tarde los doctores

Louis Argenta y Michael Morykwas en Estados Unidos patentaron un dispositivo con poliuretano, que reconocemos hoy como VAC (*vacuum assisted closure*). Durante la década de los años de 1990 se realizaron diferentes estudios y avances demostrando la eficacia del uso de esta terapia en heridas tanto agudas como crónicas (32,33).

VAC es un sistema en donde se utiliza espuma estéril, que puede ser de poliuretano reticulado (negro), tiene poros de 0,4-0,6 mm, una espuma con poca resistencia a la tracción y frágil. También existen espumas de alcohol polivinílico (blanco), con poros de 0,06-0,27 mm, lo cual las hace más resistentes y además soportan mayor tracción; estos poros están interconectados entre sí. Se coloca una película plástica antiadherente por encima de las vísceras y, por debajo del peritoneo parietal, se extiende por debajo de la pared abdominal, con el fin de evitar adherencias a la esponja perforada. Luego se coloca la esponja perforada del tamaño exacto de la herida y se ajusta a los bordes de la lesión (18). Esta espuma se usa en forma de vendaje y se le fija un tubo de drenaje, el cual va a estar conectado a una bomba de vacío; estos son cubiertos con una membrana adhesiva semipermeable que los mantiene en su lugar, la cual se une a la piel con un margen de 3 a 5 cm de la herida con el fin de garantizar un adecuado cierre hermético (34,35). El tubo se conecta a un sistema de bomba vacío que genera presión subatmosférica continua o intermitente (33,36). La presión generalmente se establece entre 50 y 125 mmHg, que se distribuye uniformemente por toda la herida a través de los poros de esponja lo cual permite que sea aplicada de forma intermitente o continua (34). Sin embargo, cuando nos enfrentamos a una herida en cavidad grande y con alto porcentaje de producción de exudado, puede colocarse una presión de hasta 175 mmHg. (33,35).

Para poder generar el adecuado uso de este sistema es importante primero preparar la herida limpiando y desbridando cualquier tejido necrótico que se puede encontrar, lavar con suero fisiológico y secar la piel para que la membrana adhesiva se pueda fijar adecuadamente. Algunos consideran cubrir los órganos con el omento con el fin de contribuir a la disminución de la probabilidad de adherencias (37). Además se ha descrito que deben

existir ciertos criterios para que la terapia VAC sea eficiente, dentro de estos se encuentran: funciones normales del cuerpo que deben estar en óptimas condiciones como tener un adecuado aporte sanguíneo, adecuado control glucémico, no tener alteración de la cicatrización, mantener control de comorbilidades (38). Adicional a esto, existen ciertas contraindicaciones para el uso de esta terapia tales como: vasos sanguíneos, o nervios expuestos, anastomosis, malignidad, tejido necrótico o fístulas de alto gasto (39).

Con el tiempo se ha encontrado que mediante el sistema VAC y su sistema de presión negativa y de aspiración por presión subatmosférica tiene un efecto multimodal en las heridas como lo es eliminar líquido y desechos estancados y optimizar el suministro de sangre y la deposición de la matriz, proporciona tensión medial que evita la retracción de la fascia (33,40). Existe además un aumento de la interleucina-8 y el factor de crecimiento endotelial vascular, lo que hace que exista llegada de neutrófilos y macrófagos, ayudado por angiogénesis, lo que hace que el sistema de defensa esté activo en la herida disminuyendo la probabilidad de la proliferación bacteriana (34,39).

Los fundamentos de la terapia de presión negativa que favorecen la cicatrización y la curación de heridas se basan principalmente en cuatro efectos sobre esta:

- Cambios en el flujo sanguíneo: basado en aumento del flujo sanguíneo, este se ha asociado a la hipoxia generada por la presión negativa sobre los bordes lesionados y la distancia entre estos (41). Estimula la angiogénesis y liberación de óxido nítrico que causa vasodilatación, además de reclutamiento de tejidos vecinos (35). Los mayores cambios se ven durante presión negativa intermitente. Borguis *et al.* estudiaron con doppler los efectos de la TPN sobre el flujo sanguíneo, donde lograron identificar que hay un aumento del flujo sanguíneo circundante (1).
- Disminución de niveles bacterianos: esto se da primero por el aislamiento de la herida gracias a la espuma y la membrana adhesiva; segundo, asociado a la angiogénesis y aumento del flujo, se dice que hay un aumento de la llegada de

neutrófilos y macrófagos, asociado también a la hipoxia tisular lo cual hace reclutamiento de mediadores inflamatorios (42).

- Micro deformación a nivel celular/ Macro deformación: la proliferación y división celular se ha visto relacionada con la micro deformación generada por la presión negativa estimulando liberación de factores de crecimiento, contribuyendo a la generación de tejido de granulación (35,41). Por otro lado, la macro deformación está asociada a la expansión celular, lo cual permite que se contraiga el apósito en las 3 dimensiones, disminuyendo la presión y aproximando los bordes (1,41).
- Eliminación de fluidos en el lecho de la herida: debido a la angiogénesis y vasodilatación, se puede generar mayor edema, por lo cual la presión negativa entra a jugar un papel importante, ya que con la presión se va a causar compresión de los vasos mejorando el flujo sanguíneo y manteniendo humedad adecuada (41). Además, las fuerzas de succión liberan el exceso de líquido que queda en la herida (35,42), lo cual favorece la disminución de la carga bacteriana, mejora de la perfusión de la herida y evita exceso de líquido ayudando a la cicatrización (1).

La terapia de presión negativa se ha utilizado en el tratamiento de heridas tanto crónicas como agudas; el beneficio en heridas crónicas como úlceras por presión, úlceras en el pie diabético, heridas traumáticas se evidencian en la menor por la macrodeformación, disminución del edema y mejora del flujo sanguíneo llevando a una mejor cicatrización y entorno de herida disminuyendo riesgo de infección (43,44). Otro tipo de situaciones en las que se pueden usar son en heridas traumáticas en extremidades, fasciotomías; también se puede usar en injertos de piel que ayuda a su viabilidad con el aumento del flujo sanguíneo generado. En heridas complejas torácicas o abdomen abierto, se usa este sistema lo cual ayuda a la regeneración de las fascias y formación de pared con el efecto de la formación de tejido de granulación; además evita el exceso de líquido en esta herida, evitando el retraso de la cicatrización (1,39,45). El uso de este sistema está indicado en abdomen abierto con el fin

de evitar síndrome compartimental, para su adecuado funcionamiento se deben tener en cuenta las consideraciones previamente nombradas.

La presión de los vendajes se reduce gradualmente durante dos días: inicialmente los vendajes se pueden cambiar a las 48 horas, sin embargo, el criterio para el cambio de vendajes está asociado a la necesidad de los pacientes, sin dejar de pasar más de 5 días. Se debe considerar el cierre de la fascia en los primeros 8 días pues con el tiempo el riesgo de adherencias aumenta y se pueden presentar complicaciones (46). Para el retiro del VAC se deben evaluar factores como la apariencia, el tamaño de la herida y la calidad de la fascia abdominal (45). Actualmente el tiempo de cierre es un tema que genera controversia, sobre todo en pacientes que presentan síndrome compartimental agudo, sin embargo, se recomienda este cierre se realice entre las 2 primeras semanas o antes de 30 días (19,46).

Las complicaciones de la terapia VAC son poco frecuentes cuando el sistema se usa correctamente

(34). Las tasas de la mayoría de las complicaciones reportadas en la literatura provienen de comorbilidades previas del paciente y la irritación de la piel por el uso del adhesivo (36); además, pueden presentar sangrados y dolor al cambio de apósitos, debido a la cantidad de tejido de granulación, por lo que se deben seguir las indicaciones del tiempo de cambio de estos (43). Como resultado de esta técnica, también se han descrito situaciones como el síndrome de *shock* tóxico, sepsis anaeróbica o trombosis, pero son muy raras (34). En un estudio donde se usó la terapia VAC se encontraron complicaciones como absceso abdominal, fístulas intestinales y evisceración(45); para la disminución del riesgo de presentar fístulas lo más importante es cerrar el abdomen en el menor tiempo posible, además de colocar la capa no adherente sobre los intestinos (44). Respecto a su costo es una técnica relativamente costosa, sin embargo, al analizar la participación del tiempo y los costos con el personal de enfermería, hay una reducción considerable del costo total (33).

**Tabla.** Comparativa (bolsa Bogotá y VAC)

Técnica	Bolsa Bogotá	VAC
Fundamento	Hace parte de los métodos de recubrimiento sintético, se usa una bolsa de 3 L o de otro material que sea estéril, se une mediante suturas a la piel o fascia abdominal, se coloca un vendaje sobre las suturas, sobre esto se coloca una cubierta plástica cubierta con yodo para evitar la salida de fluidos (24,25).	Uso de presión negativa para drenaje, colocando una espuma de poliuretano con microporos, tubo de succión y membrana adherible que ayuda a mantener la presión constante en toda la herida (1,11).
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de daños por sangrado intrabdominal en donde se anticipa un cierre abdominal definitivo dentro de los próximos 2 a 3 días. Peritonitis secundaria severa. Herida necrótica dehiscente. Empaquetamiento hemostático (24,25).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Heridas crónicas (ulceras por presión, pie diabético). Quemaduras. Heridas de Tórax. Abdomen abierto, cirugía control de daños. Manejo de síndrome compartimental (39,45).</li> </ul>
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fácil acceso, bajo costo. No adherente. Permite la vigilancia del interior de la cavidad, drenaje y lavado periódico de la cavidad. Facilita el cierre precoz de la cavidad. Cierre de la pared sin tensión previniendo el desarrollo de síndrome compartimental. -Facilita la deambulación precoz (1,11,21).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No requiere suturas para fijarla. Ayuda a prevenir la retracción de la fascia, disminuye la tensión de la pared abdominales. Disminuye el edema. Mejora el flujo sanguíneo. Fácil acceso a la cavidad. Pocas complicaciones (1,11,33).</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de evisceración. Riesgo de hipertensión intraabdominal. Pérdida de fluidos corporales no cuantificables (11).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Método costoso, sin embargo, a largo plazo es costo efectivo. No está disponible en todas las instituciones (11,35).</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

## Conclusiones

La bolsa de Bogotá, entre las ventajas que presenta, destacan el fácil acceso y la visibilidad de la cavidad que son de gran ayuda para el control del comportamiento postoperatorio del paciente y facilita el cierre prematuro del abdomen, sin embargo, al no controlar la presión, hay riesgo inminente de evisceración. Por otro lado, la técnica asistida por vacío VAC, propone una dinámica diferente en el abdomen abierto proporcionando presiones negativas hasta de 175 Hg lo que facilita el cierre progresivo y la granulación del tejido teniendo como ventaja principal la prevención de la hipertensión abdominal, ayudado por el drenaje del líquido exudativo, aislando las vísceras, evitando así la formación de adherencias y disminuyendo el riesgo de evisceración al mínimo.

En calidad del paciente, es considerable decir que el sistema VAC ofrece mejores condiciones en situaciones de abdomen abierto que utilizando en contraparte métodos de cobertura como la Bolsa de Bogotá. Sin embargo, en la literatura se encuentra descrito el uso de los dos métodos ofreciendo mejores resultados en cuanto al cierre definitivo de la pared abdominal, disminuyendo morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

En cuanto a las limitaciones que se deben estimar al realizar cierres temporales, están los recursos con los que se cuenta para realizar las técnicas. La Bolsa de Bogotá ofrece la mejor relación costo beneficio y se puede realizar por personal entrenado en cualquier instancia quirúrgica, en cuanto al sistema VAC, debido al elevado costo de los equipos, no se encuentra disponible en todos los hospitales, a pesar de ofrecer beneficios considerablemente superiores a otras técnicas.

## Referencias

1. Carnicer Escusol E. El cierre temporal de la cavidad abdominal: una revisión. *Rev Hispanoam Hernia* [en línea]. 2015 abr.;3(2):49-58. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255267715000195>.
2. Tavares-de la Paz LA, Andrade-de la Garza P, Alberto G-F. Abdomen abierto. Evolucion en su manejo. *Cir Cir* [Internet]. 2008;76(2):177-86. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2008/cc082n.pdf>.

3. Ortega Ortega JH. Solucion Quirurgica desde antes de la Bolsa de Borráez, pasando por el VAC y más alla. *Rev Nov Vetera Univ del Rosario* [en línea]. 2018;4(35). Available from: <https://www.urosario.edu.co/Revista-Nova-Et-Vetera/Vol-4-Ed-35/Columnistas/Solucion-Quirurgica-desde-antes-de-la-Bolsa-de-Bor/>.
4. De la Fuente-Lira M, Mendoza VH, Robledo-Ogazon F, Mier y Diaz J. Cierre temporal de la pared abdominal con polietileno. *Cir Cir* [en línea]. 2002;70(3):157-63. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ZncJbLwVsNEC&oi=fnd&pg=PA157&dq=cierre+temporal+abdominal&ots=N-L3SaSTca&sig=estfkRqMnycl8bWVeavUrn64gPE#v=onepage&q=cierre+temporal+abdominal&f=false>
5. Brox-Jiménez A, Ruiz-Luque V, Torres-Arcos C, Parra-Membrives P, Díaz-Gómez D, Gómez-Bujedo L, *et al.* Experiencia con la técnica de la bolsa de Bogotá para el cierre temporal del abdomen. *Cirugía Española* [en línea]. 2007 sep.;82(3):150-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X07716901>
6. Kreis RW. Open abdomen management: A review of its history and a proposed management algorithm. *Med Sci Monit* [en línea]. 2013;19:524-33. Disponible en: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/883966>.
7. Arias Aliaga A, Vargas Oliva JM, Granma CP de I de CM de. Abdomen abierto o laparotomía contenida. Aspectos actuales. *Multimed* [en línea]. 2019;23(1):189-203. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182019000100189&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000100189&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
8. Coccolini F, Biffl W, Catena F, Ceresoli M, Chiara O, Cimbanassi S *et al.* The open abdomen, indications, management and definitive closure. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2015 Dec 25;10(1):32. Disponible en: <https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-015-0026-5>
9. Acosta S, Bjarnason T, Petersson U, Pålsson B, Wanhainen A, Svensson M, *et al.* Multicentre prospective study of fascial closure rate after open abdomen with vacuum and mesh-mediated fascial traction. *Br J Surg* [en línea]. 2011 May;98(5):735-43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.7383>.
10. Leppäniemi A. Abdomen abierto en el tratamiento del abdomen catastrófico: evidencia y controversias. *Cirugía Española* [Internet]. 2020 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X20302189>.

11. Overton MD HN, Stevens MD, MPH KA. The Abdomen That Will Not Close. In: Cameron MD, FACS, FRCS(Eng)(hon), FRCS(Ed)(hon), FRCSI(hon) AM, Cameron MD, FACS, FRCS(Eng)(hon), JL, editors. 2020. p. 1259-66. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323640596002309>.
12. Demetriades MD, PhD D, Salim MD A. Management of the Open Abdomen. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;94(1):131-53. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S003961091300159X>.
13. Burlaw M.D. CC. The open abdomen: practical implications for the practicing surgeon. *Am J Surgery*, [Internet]. 2012;204(6):826-35. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S0002961012004059>.
14. Gray S, Christensen M, Craft J. The gastro-renal effects of intra-abdominal hypertension: Implications for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* [Internet]. 2018 oct.;48:69-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0964339717303385>.
15. Edelmuth RCL, Buscariolli Y dos S, Ribeiro Junior MAF. Cirurgia para controle de danos: estado atual. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2013 Apr;40(2):142-51. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912013000200011&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912013000200011&lng=pt&tlng=pt).
16. Kapan M, Onder A, Oguz A, Taskesen F, Aliosmanoglu I, Gul M, *et al*. The effective risk factors on mortality in patients undergoing damage control surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2013 jun.;17(12):1681-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832738>.
17. Demetriades D. Total management of the open abdomen. *Int Wound J* [en línea]. 2012 ago.;9:17-24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-481X.2012.01018.x>.
18. Atema JJ. Diagnosis of intra-abdominal infections and management of catastrophic outcomes [en línea]. *Universiteit van Amsterdam*; 2015. Disponible en: <https://dare.uva.nl/search?identifer=13f366a0-ce2f-493f-92b3-88651a56714f>.
19. Hu Liang H, Sandoval Vargas J, Castro Alvarez JP, Ayi Wong JA. Terapia de presión negativa como técnica de cierre abdominal temporal en el manejo de abdomen abierto. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [en línea]. 2016 nov. 11;6(4). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/26922>.
20. Ochagavia Barbarin J. Manejo actual del abdomen abierto: Revisión bibliográfica de su indicación, clasificación y técnicas quirúrgicas. [Internet]. Universidad de Zaragoza; 2016. Available from: <http://zaguan.unizar.es/record/57667/files/TAZ-TFG-2016-852.pdf>.
21. Hartwell MD JL, Zarzaur MD, MPH BL. Abdominal Compartment Syndrome and Management of the Open Abdomen. In: Cameron MD, FACS, FRCS(Eng)(hon), FRCS(Ed)(hon), FRCSI(hon) AM, Cameron MD, FACS, FRCS(Eng)(hon), JL, editors. 2020. p. 1246-50. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323640596002280>.
22. Borraéz OA. Abdomen Abierto: la herida más desafiante. *Rev Colomb Cir* [en línea]. 2008;23(4):204-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v23n4/v23n4a4.pdf>.
23. RIBEIRO JR MAF, BARROS EA, CARVALHO SM DE, NASCIMENTO VP, CRUVINEL NETO J, FONSECA AZ. Comparative study of abdominal cavity temporary closure techniques for damage control. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2016 Oct;43(5):368-73. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912016000500368&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912016000500368&lng=en&tlng=en).
24. Fox VJ, Miller J, Nix AM. Temporary Abdominal Closure Using an IV Bag Silo for Severe Trauma. *AORN J* [en línea]. 1999 mar.;69(3):530-41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0001-2092%2806%2962464-2>.
25. Mejia Rendón G, Mejia Pérez SI. Bolsa de Bogotá resistente en abdomen abierto. *Rev Cir Gen* [Internet]. 2012;34(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2012/cg121h.pdf>.
26. Manterola C, Flores P, Otzen T. Floating stoma: An alternative strategy in the context of damage control surgery. *J Visc Surg* [Internet]. 2016 Dec;153(6):419-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878788616300832>.
27. Briganti V, Tursini S, Gulia C, Ruggeri G, Gargano T, Lima M. Bogotá bag for pediatric Open Abdomen. *J Pediatr Surg Case Reports* [en línea]. 2020;58:101471. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S2213576620301056>.
28. Cuenca Torres O, Ferreira Acosta R, Gamarra Sosa J. Resultados en el manejo del abdomen abierto. Nuestra experiencia. *An la Fac Ciencias Médicas* [Internet]. 2012;45(1). Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/index.php/RP/article/view/399/320>.
29. Karakose O, Fatih Benzin M, Pülüt H, Zafer Sabuncuoglu M, Eken H, Zihni I, *et al*. Bogota Bag Use in Planned Re-Laparotomies. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 ago. 17;22:2900-4. Disponible en: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/897109>.
30. Muhammad Y, Gondal KM, Khan UA. Use of the "bogota bag" for closure of open abdominal wound after exploratory laparotomy - our experience at Mayo Hospital Lahore. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2016

- ago.;66(8):980-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27524532>.
31. Garrigós X, Guisantes E, Oms L, Mato R, Ruiz D, Prat J. Combinación de distintos dispositivos de Terapia V.A.C.® para el cierre de defectos abdominales complejos. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2014 Sep;40(3):243-51. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922014000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922014000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
  32. Najarro Cid FJ, García Ruano AA, Luanco Gracia M. Terapia por presión negativa en el manejo de heridas complejas en traumatología. *Innovacion e indicacion. Rev la Soc Andaluza Traumatol y Ortop* [en línea]. 2014;31(2):17-23. Disponible en: <https://www.portalsato.es/documentos/revista/Revista14-2/2014-2>. 03.pdf.
  33. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. 2019;10(5):845-8. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/1-s2.0-S0976566219303959>.
  34. Joven J, Tutor. Montes J. Uso de la terapia de presión negativa VAC® en la reducción del riesgo de infección y de dehiscencia en las heridas quirúrgicas: revisión de la bibliografía. [Internet]. ESCOLES UNIVERSITÀRIES GIMBERNAT; 2016. Disponible en: [http://eugdspace.eug.es/xmlui/bitstream/handle/123456789/381/Uso de la terapia de presión negativa VAC®.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://eugdspace.eug.es/xmlui/bitstream/handle/123456789/381/Uso%20de%20la%20terapia%20de%20presi%C3%B3n%20negativa%20VAC%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
  35. Felemovicus Hermangus J, López Konschot RC. Uso de la terapia de presión negativa en el tratamiento de heridas complejas. Reporte de 4 casos. *An Medicos* [Internet]. 2015;60(2):141-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015/bc152k.pdf>.
  36. Roa Devia EY, Campos Guzmán NR. Presión Negativa como Estrategia de Tratamiento de Heridas Crónicas y Agudas: Revisión de la literatura [Internet]. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.; 2017. Disponible en: [https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/648/1/WORD Presión Negativa Edna.pdf](https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/648/1/WORD%20Presi%C3%B3n%20Negativa%20Edna.pdf).
  37. Pérez Domínguez L, Pardellas Rivera H, Cáceres Alvarado N, López Saco Á, Rivo Vázquez Á, Casal Núñez E. Vacuum assisted closure: utilidad en el abdomen abierto y cierre diferido. *Experiencia en 23 pacientes. Cirugía Española* [Internet]. 2012 Oct;90(8):506-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X12001352>.
  38. Maillard H. La thérapie à pression négative : la TPN. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2015 Aug;142(8-9):498-501. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963815004524>.
  39. Li Y, Li P-Y, Sun S-J, Yao Y-Z, Li Z-F, Liu T, *et al.* Chinese Trauma Surgeon Association for management guidelines of vacuum sealing drainage application in abdominal surgeries—Update and systematic review. *Chinese J Traumatol* [Internet]. 2019 Feb;22(1):1-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1008127518302670>.
  40. Ahmed O, Storey C, Zhang S, Chelly M, Yeoh M, Nanda A. Vacuum-assisted closure of necrotic and infected cranial wound with loss of dura mater: A technical note. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2015;6(1):11. Available from: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/vacuum-assisted-closure-of-necrotic-and-infected-cranial-wound-with-loss-of-dura-mater-a-technical-note/>
  41. Regalado Rosas RC, Mendieta Bermeo EG, Cabrera Ordoñez CM, Gutierrez Varela MJ, Aguilar Gaibor CI. Caso Clínico: Manejo del Abdomen Abierto Séptico Mediante Sistema VAC. *Rev Médica del Hosp José Carrasco Arteaga* [Internet]. 2017 Mar 30;9(1):75-80. Available from: <http://revistamedicahjca.med.ec/ojs/index.php/RevHJCA/article/view/267/257>
  42. Ribeiro Junior MAF, Barros EA, de Carvalho SM, Nascimento VP, Neto JC, Fonseca AZ. Open abdomen in gastrointestinal surgery: Which technique is the best for temporary closure during damage control? *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016;8(8):590. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v8/i8/590.htm>
  43. Maitret-Velázquez RM B-RH. Uso de terapia de presión negativa para manejo de heridas complejas. *Rev Mex Angio* [Internet]. 2018;46(1):9-18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80557#:~:text=La%20terapia%20de%20presi%C3%B3n%20negativa,o%20tercera%20intenci%C3%B3n%20>
  44. James SD, Sureshkumar S, Elamurugan T, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C. Comparison of vacuum-assisted closure therapy and conventional dressing on wound healing in patients with diabetic foot ulcer: A randomized controlled trial. *Niger J Surg* [en línea]. 2019;25(1):14. Disponible en: <http://www.nigeriansurg.com/text.asp?2019/25/1/14/253776>.
  45. Patel S V, Paskar DD, Nelson RL, Vedula SS, Steele SR. Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 nov 3. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005661.pub2>.

46. Aguilar-Frasco J, Moctezuma-Velázquez P, Rodríguez-Quintero JH, Pastor-Sifuentes FU, García-Ramos ES, Clemente-Gutiérrez U, *et al.* Myths and realities in the management of the open abdomen with negative pressure systems. A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* [en línea]. 2019;61:174-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210261219304298>.



## Exceso de peso durante la gestación como determinante de salud materno-fetal

Sebastián Riaño Rodríguez<sup>a</sup> ■ Eliana Andrea Hortua Gutierrez<sup>a</sup> ■ Sandra Viviana Ruiz Rosero<sup>a</sup> ■ Vicente José Carmona Pertuz<sup>b</sup> ■ Maritza Pérez Mayorga<sup>c</sup>

**Resumen:** El exceso de peso durante la gestación se asocia con desenlaces adversos materno-fetales. Sus consecuencias no se manifiestan solamente durante la gestación con los trastornos hipertensivos y la diabetes gestacional, sino además, durante el parto con patologías como el parto pretérmino, la necesidad de cesárea, la distocia de parto, el feto pequeño para edad gestacional y el feto macrosómico. También se manifiesta con posteridad en la vida de la madre con la retención de peso y en el infante, con la presencia de sobrepeso y obesidad, situaciones estas asociadas con trastornos metabólicos relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular. Esta revisión sobre las alteraciones asociadas a la presencia de peso excesivo durante el embarazo quiere ser un llamado de atención sobre sus consecuencias negativas, en un intento por motivar acciones médicas que, desde el conocimiento científico, tiendan a realizar una preparación preconcepcional y/o una implementación de medidas terapéuticas efectivas para asegurar un comportamiento normal de la ganancia de peso durante la gestación.

**Palabras clave:** embarazo; obesidad; ganancia de peso; peso al nacer; diabetes gestacional; preeclampsia

- 
- a** Estudiantes Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Militar Nueva Granada.
- b** Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en epidemiología clínica. Ginecólogo Hospital Militar Central.
- c** Médica especialista en medicina interna y endocrinología. Líder del grupo de investigación Endocrinología molecular de enfermedades endocrinas. Docente asistente Facultad de Medicina y Ciencias de la salud. Universidad Militar Nueva Granada \* Correspondencia: Maritza Pérez Mayorga [maritza.perez@unimilitar.edu.co](mailto:maritza.perez@unimilitar.edu.co) Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.a n.o 49- 00. Bogotá, Colombia.

## *Excess weight during pregnancy as a determining factor in maternal-fetal health*

**Abstract:** Excess weight during pregnancy is associated with adverse maternal-fetal outcomes. Its consequences are not only manifested during pregnancy with hypertensive disorders and gestational diabetes, but also during delivery with pathologies such as preterm delivery, the need for cesarean section, dystocia during delivery, small fetus for gestational age and macrosomic fetus. It also appears later in the mother's life with weight retention and in the infant with overweight and obesity; these situations are associated with metabolic disorders related to the increase of cardiovascular risk. This review on the alterations associated with the presence of excessive weight during pregnancy is intended as a wake-up call to their negative consequences, in an attempt to motivate medical actions that, from scientific knowledge, tend to perform preconceptional preparation and/or implementation of effective therapeutic measures to ensure normal weight gain behavior during pregnancy.

**Key words:** birth weight; gestational diabetes; obesity; preeclampsia; pregnancy; weight gain.

## Introducción

La ganancia de peso durante el embarazo, por su potencial rol en desenlaces de salud tanto maternos como fetales, durante el periodo perinatal como postparto, es un tema de importancia en salud pública. La obesidad y el sobrepeso han aumentado tres veces desde 1975 y actualmente, según las cifras de la OMS, en el 2016 el 39 % de las personas adultas tienen sobrepeso y un 13 % son obesas. Cerca del 7,5 % de las mujeres tienen obesidad (1,2), y en Colombia, según la encuesta nacional de la situación nutricional del 2015 (ENSIN), el 56,4 % de los colombianos tienen sobrepeso u obesidad y del total de mujeres, un 22,4 % presentan obesidad, de las cuales, aproximadamente el 90 %, se encuentran en edad fértil (3). Las complicaciones originadas por el sobrepeso y la obesidad antes del embarazo y/o un aumento de peso exagerado en el embarazo, incluyen en la madre y el feto durante el embarazo y el parto, trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, parto por cesárea, aborto espontáneo, macrosomía, bajo peso al nacer (4-6) y posteriormente, retención de peso en la madre y sobrepeso/obesidad en el producto del embarazo junto con las complicaciones que acompañan a estas condiciones (7,8). Es el objetivo de esta revisión poner de manifiesto las alteraciones asociadas a la presencia de exceso de peso durante la gestación con el fin de resaltar el valor que tendría la preparación prenatal y el manejo durante el embarazo para asegurar la presencia de peso normal durante la gestación.

## Ganancia fisiológica de peso en el embarazo

La ganancia de peso durante el embarazo es calculada mediante la diferencia entre el peso en la primera y la última consulta antes del parto. Está determinada por dos factores: el consumo y el gasto de energía. Normalmente estos valores aumentan en 200, 300 y 400 kcal/día para el primer, segundo

y tercer trimestre respectivamente. Sin embargo, la cantidad de calorías que deben ser consumidas al día varía según la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la actividad física. De tal manera que el consumo calórico debe ser individualizado basado en estos factores (11,12). Las necesidades de macronutrientes para un embarazo satisfactorio aumentan el consumo de proteína de 0,8 a 1,1 g/kg/día, los carbohidratos deben ser de 45 % a 64 % de las calorías diarias y el consumo total de grasas de 20 % a 35 % de las calorías diarias. La suplementación de micronutrientes se recomienda antes de la concepción y durante el embarazo; la misma debe ser administrada asegurando un mayor aporte de ácido fólico, hierro elemental, vitamina A y vitamina D. De esta última, su estado de deficiencia se da con la excesiva ganancia de peso (12,13). Se calcula que la mitad del peso ganado durante el embarazo proviene del producto de la concepción (placenta, feto, líquido amniótico) y el resto por agua, proteína, tejido graso materno, glándulas mamarias.

## Requerimientos de ganancia de peso en el embarazo

Se estima que la ganancia mínima de peso requerida para el crecimiento fetal y una adecuada lactancia materna postparto es de 8 kg., Sin embargo, se encuentra condicionado por la necesidad de lograr y mantener un peso normal durante el embarazo. Por tanto, las mujeres que inician con un peso bajo, requerirán mayor consumo energético y lo contrario para las mujeres que inician con sobrepeso u obesidad (14). En el primer trimestre la ganancia de peso se atribuye al desarrollo placentario y la expansión del volumen sanguíneo materno. Los depósitos de grasa, el crecimiento fetal y demás determinantes, están involucrados en la ganancia de peso durante el segundo y tercer trimestre (11,14). Los valores de ganancia de peso en el embarazo aceptados alrededor del mundo son los generados por el Instituto de Medicina de Estados Unidos en el 2009 que se encuentran en la Tabla 1; en Colombia hay una leve variación (15,10).

**Tabla 1.** Recomendaciones de ganancia de peso en el embarazo según el IMC.

Índice de masa corporal	Instituto de medicina (Guías de ganancia de peso en el embarazo, 2009)	Resolución 3280 de 2018, Colombia
Bajo peso < 18,5 kg/m <sup>2</sup>	12,5-18 kg	12-18 kg
Peso normal: 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	11,5-16 kg	10-13 kg
Sobrepeso: 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	7-11,5 kg	7-10 kg
Obesidad: > 30 kg/m <sup>2</sup>	5-9 kg	6-7 kg

Fuente: elaboración propia.

## Factores de riesgo de ganancia excesiva de peso

La excesiva ganancia de peso es multifactorial, y como factores de riesgo se han identificado los hábitos de alimentación poco saludable, la escasa realización de actividad física y los bajos niveles de educación, en general, con relación a la elección de alimentos. Todos estos factores están asociados con bajos ingresos económicos. Existen también factores psicosociales como la depresión, falta de apoyo social y estrés. Se han establecido otras asociaciones para ganancia excesiva de peso como: pertenecer a grupos raciales minoritarios (4) y el uso de tabaco (16,17).

Dentro de los factores que previenen una ganancia de peso gestacional excesiva y que al mismo tiempo son objetivos terapéuticos están una dieta adecuada supervisada y la realización de ejercicio (4,18). La Asociación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda las entrevistas motivacionales y la implementación de cambios en el estilo de vida que incluyan modificaciones en la nutrición y, por lo menos, 30 minutos diarios de ejercicio moderado para prevenir una ganancia anormal de peso durante el embarazo. Esta estrategia ha sido evaluada por varios estudios con resultados significativos (11,19).

## Resultados adversos maternos asociados a peso excesivo durante el embarazo

El sobrepeso materno y la obesidad se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones comunes

del embarazo tales como trastornos hipertensivos gestacionales, diabetes gestacional, parto prematuro y feto grande para la edad gestacional (14).

## Preeclampsia

El término *preeclampsia* hace referencia a un grupo de manifestaciones, con la presencia constante de hipertensión de novo que se desarrolla después de la semana 20 de embarazo y de proteinuria que se acompañan por otras manifestaciones. Afecta del 2 al 8 % de los embarazos (20). Se presenta con una variabilidad en sus complicaciones asociadas y mortalidad, dependiendo del grado de desarrollo del país en referencia, hecho que evidencia el papel que el acceso al cuidado obstétrico tiene dentro de su comportamiento (21,22). Los criterios diagnósticos avalados por International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) son la hipertensión arterial de inicio reciente, acompañado de uno o más de los siguientes hallazgos: proteinuria, otros hallazgos de disfunción materna (hepática, renal, neurológica, hematológica) y/o disfunción útero-placentaria como restricción de crecimiento fetal y/o hallazgos anormales de flujo sanguíneo uteroplacentario (23). Las mujeres con un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup> o superior tienen un incremento del riesgo de 30 % de desarrollar preeclampsia (24). Con recientes avances en el conocimiento fisiopatológico de esta condición, se ha propuesto una subclasificación entre preeclampsia temprana y tardía, con un momento divisorio a las 34 semanas (24). Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, entre ellos están: edad materna avanzada (>40 años), nuliparidad, gestación múltiple, historia de óbito fetal, fertilización *in vitro*, sobrepeso, obesidad o

diabetes antes del embarazo; preeclampsia, abrupcio de placenta o retardo de crecimiento en embarazo previo e intervalo entre embarazos mayor a 5 años. Así mismo, ciertas condiciones médicas también cumplen un rol como factor de riesgo: hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico (22).

Los mecanismos que favorecen la aparición de preeclampsia difieren entre las presentaciones temprana y tardía de la misma. En la temprana, durante el primer trimestre, se ha observado una remodelación defectuosa de las arterias espirales debido a alteraciones en la respuesta inmune materna y en la angiogénesis placentaria dando origen a una interacción anómala entre el trofoblasto y el útero causando una placentación alterada (22). Esta alteración provoca mala perfusión y una respuesta de estrés en el sincitiotrofoblasto que afecta el crecimiento y desarrollo del árbol vellosa, afectando la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto; por otra parte, origina que citoquinas proinflamatorias, exosomas, factores antiangiogénicos entren en la circulación materna ocasionando que el flujo sanguíneo a los órganos maternos se reduzca por vasoespasmo, originando activación de la cascada de coagulación y disminución del volumen plasmático antes de la enfermedad clínica. Esto provoca una respuesta inflamatoria sistémica que ocasiona disrupción de funciones homeostáticas del endotelio materno con las consecuentes alteraciones en coagulación, transferencia de fluidos y presión sanguínea (22).

En la de tipo tardío parece primar un desbalance entre la perfusión materna con sus demandas metabólicas y el feto; lo que ocasiona daño oxidativo en la placenta sobre un substrato materno de inflamación, un índice de masa corporal aumentado y/o hipertensión que predispone a enfermedad cardiovascular (22). El proceso de angiogénesis alterado que caracteriza esta entidad se ve exacerbado en presencia de obesidad, ya que como fuente de citoquinas proinflamatorias y proteínas del complemento, se promueve la expresión de factores antiangiogénicos en la madre. El exceso del tejido adiposo materno en el tracto reproductivo es la fuente de componentes del complemento que

se observa en gestaciones con preeclampsia. Estas proteínas del complemento encontradas en la circulación materna afectan a la placenta en donde pueden promover la producción de factores antiangiogénicos y la disminución de factores proangiogénicos creando un desbalance. Este desbalance resulta en daño placentario que lleva a descenso su flujo (26,27).

## Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es el reflejo durante el embarazo, de la disfunción de las células  $\beta$  en un contexto de resistencia a la insulina presente fisiológicamente en esta condición (28). Su diagnóstico se basa en criterios ya establecidos (29).

Durante el embarazo normal la combinación de cambios hormonales y la función endocrina alterada del tejido adiposo y la placenta, junto con la predisposición genética y los factores ambientales, producen en la gestante una disminución del 50 al 60 % en la sensibilidad a la insulina. Con el avance de la gestación, tanto en mujeres normoglucémicas como en mujeres diabéticas, la producción basal de glucosa endógena se incrementa en un 30 % hacia el tercer trimestre, lo que ocasiona, como respuesta fisiológica, la producción de insulina por la célula beta (30).

La disfunción de las células  $\beta$  se da cuando estas pierden la capacidad de detectar adecuadamente la concentración de glucosa en sangre o de liberar suficiente insulina en respuesta a los niveles glucosa. Se cree que ocurre por agotamiento de la célula beta luego de una producción prolongada y excesiva de insulina en respuesta al exceso crónico de glucosa. Los defectos pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso: síntesis proinsulínica, modificaciones postraduccionales, almacenamiento de gránulos, detección de concentraciones de glucosa en sangre o en el proceso de exocitosis de gránulos (30). En las gestantes con diabetes gestacional se ha detectado aumento de la producción de vesículas extracelulares, especialmente de origen endosomal, conocidas como exosomas, en general de origen placentario. Estos desempeñan un papel en la inmunomodulación materna mediante la supresión de la activación de las células *natural killer* y los macrófagos, y en la inducción

de apoptosis de linfocitos. El número total de exosomas en el plasma materno, entre las 11 y 14 semanas de gestación, es hasta dos veces mayor en mujeres con diabetes gestacional. En ellas se cree que los exosomas secretados por los trofoblastos inducen la secreción de citocinas proinflamatorias de las células endoteliales, que median los fenómenos inflamatorios típicamente asociados con la diabetes gestacional que exacerban la resistencia a la insulina y que, en las mujeres con predisposición, conllevan a la disfunción de las células beta con descenso de producción de insulina y aparición de DG (31,32).

En el desarrollo de DG se ha caracterizado la contribución de otros factores hormonales. Los estrógenos participan en la modulación de la sensibilidad a la insulina en el balance energético y en la composición corporal, a través de su receptor alfa. En la DG hay disminución de su expresión en la grasa subcutánea lo que puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina. Los niveles de cortisol sérico son significativamente más altos en mujeres con diabetes gestacional. Ha sido establecido que en el músculo esquelético, los glucocorticoides inducen la resistencia a la insulina al disminuir la transcripción de IRS-1, al tiempo que aumentan la transcripción de la proteína tirosina fosfatasa tipo-1B y la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK) que contrarresta la acción de la insulina (33). Una hormona del embarazo, el lactógeno placentario, tiene tanto efectos similares a la insulina como efectos antinsulínicos, y actúa a través del receptor de prolactina en las células  $\beta$  maternas para mediar el aumento en masa y en función de las células  $\beta$  y así, contrarrestar el aumento de las demandas metabólicas del embarazo. Adicionalmente, causa resistencia a la insulina profunda al disminuir la fosforilación de IRS-1. Asimismo, el aumento en los niveles de ácido graso libres relacionado con el lactógeno placentario interfiere directamente con la entrada de glucosa a las células dirigidas por insulina (33).

Por último, ha sido determinado que la DG implica una disfunción neurohormonal. Esta red regula el apetito, el gasto energético activo y la tasa metabólica basal, y está formada por un complejo de centros de control a nivel cortical que controlan

las señales cognitivas, visuales y de “recompensa” y unos centros periféricos asociados con hormonas de la saciedad y del hambre. Estos contribuyen al desarrollo de diabetes gestacional al influir en la adiposidad y la utilización de glucosa (30).

La obesidad se considera un estado de inflamación crónica en el que hay un bajo grado de inflamación a nivel de la circulación sistémica. Estos marcadores inflamatorios provocan las alteraciones en activación de las vías de señalización posreceptor causando resistencia a la insulina. Además, el embarazo *per se* es una condición inflamatoria en la que existe una adaptación fisiológica del sistema inmune innato para evitar el rechazo del feto en crecimiento (34).

## Cesárea

La presencia tanto de sobrepeso como de obesidad durante el embarazo se asocian con un aumento en la frecuencia de realización de cesáreas (35-37). Por su naturaleza de procedimiento quirúrgico, se asocia con complicaciones tanto maternas como fetales. Se ha calculado que en mujeres sin factores de riesgo y con procedimiento planeado, existe un incremento de tres veces el riesgo de morbilidad asociada al riesgo de paro cardíaco, de histerectomía, de infección puerperal y de tromboembolismo (36).

Como posible explicación al incremento de parto por cesárea en gestantes con obesidad, se sugiere una baja contractilidad uterina, debido al menor flujo de  $Ca^{2+}$  del miometrio, una mayor utilización de oxitocina, insensibilidad a la prostaglandina E2 y homeostasis alterada de especies oxidativas reactivas (37). Asimismo, las mujeres con sobrepeso u obesidad pueden experimentar un mayor riesgo de parto por cesárea como consecuencia del exceso de tejido blando pélvico que puede conducir a una obstrucción relativa del canal de parto, también como consecuencia de una disminución de la tasa de dilatación cervical y aumento de la tasa de inducciones por “incapacidad para progresar” después del inicio del trabajo de parto (37).

Para los recién nacidos, el riesgo inmediato más común es una frecuencia alta de complicaciones respiratorias e hipoglicemia. Hay evidencia

creciente que sugiere que nacer por cesárea puede tener consecuencias a largo plazo en la salud de la descendencia. Uno de los hallazgos más consistentes hasta la fecha es que el parto por cesárea se asocia con un mayor riesgo de obesidad infantil (36).

## Retención de peso posparto

La retención de peso posparto a largo plazo es otra de las complicaciones asociada a la ganancia de peso gestacional excesiva. Incrementa el riesgo de enfermedades como las cardiovasculares, el síndrome metabólico y la obesidad a largo plazo (38). Un metanálisis de 17 estudios observacionales mostró una relación significativa entre una excesiva ganancia de peso gestacional y un mayor riesgo de retención de peso posparto (OR 2,08; IC 95 %: 1,60-2,70), evidenciándose que ésta tiene mayor valor determinativo en la retención de peso posparto que el IMC previo al embarazo (39). Las mujeres en edad fértil son vulnerables al aumento de peso excesivo y la retención de peso durante el primer año después del parto. El aumento excesivo de peso retenido después del parto parece ser más dañino en comparación con el aumento de peso durante otros periodos de la vida, ya que la evidencia sugiere que es más probable que sea por depósitos centrales de grasa. Aunque muchas mujeres intentan volver a su peso después del parto, aproximadamente el 75 % de las mujeres no han logrado volver a su peso anterior al embarazo 1 año después del parto, y algunas de ellas, finalmente, terminan sufriendo de sobrepeso u obesidad (39).

## Resultados adversos infantiles

### Macrosomía

A partir de diferentes estudios realizados tanto a nivel nacional como en Latinoamérica, se ha encontrado un aumento de la prevalencia de macrosomía asociado al exceso de peso de la madre, bien sea preconcepcional o durante el embarazo (2). En un estudio realizado en Colombia basado en el Registro de Nacido Vivo desde el 2002 hasta el 2011,

donde se registraron cerca de seis millones de nacimientos, un 4,5 % presentaban macrosomía (1).

Un estudio colombiano que analizó a 300 niños macrosómicos evidenció que la mitad de las madres iniciaron la gestación con peso adecuado, 28,7 % con sobrepeso, 15,6 % con obesidad y 5,7 % en bajo peso. Las gestantes con IMC pregestacional alto presentaron 1,6 veces más probabilidad de tener un niño macrosómico, y en las que tuvieron una ganancia excesiva de peso durante el embarazo, el riesgo se incrementó 3,6 veces (40). Resultados confirmados por un estudio realizado en Perú (41), evidenciaron que la ganancia de peso superior a percentil 75 se asocia con un aumento de 27,8 % del riesgo de macrosomía. Este riesgo aumenta cuando las gestantes inician el embarazo con sobrepeso u obesidad (41). La presencia de macrosomía fetal determina desenlaces desfavorables materno-fetales tales como: necesidad de cesárea, laceraciones, hemorragia de la madre, dislocación del hombro, fracturas, isquemia, APGAR deprimido que puede originar la necesidad de UCI neonatal.

### Recién nacido pretérmino

La presencia de exceso de peso durante la gestación no determina en sí misma un aumento de la frecuencia de recién nacido pretérmino. Las complicaciones asociadas al exceso de peso pueden determinar situaciones que den origen a partos antes de término (42,43). En la presencia de preeclampsia, la interrupción prematura del embarazo se hace con el fin de preservar tanto la vida materna como la fetal; esto debido a la falla orgánica múltiple que origina. Diferentes estudios muestran que esta es una de las principales causas que conlleva al nacimiento de un bebe pretérmino. Por otro lado, la ganancia ponderal por debajo de lo recomendado representa una relación casi lineal de la necesidad de parto pretérmino, esto generalmente causado por una mala nutrición, lo cual causa debilidad de las estructuras y aumenta el riesgo de un parto pretérmino (44).

### Talla grande para la edad gestacional

Los hijos de madres con una ganancia ponderal superior a la recomendada presentan el riesgo de ser

grandes para la edad gestacional, acompañado en su mayoría de macrosomía (6). Se ha encontrado que el peso placentario está asociado al exceso de ganancia ponderal durante el embarazo y la obesidad previa a la gestación. Outyang *et al.* demostró una hipótesis donde el mayor peso de placenta y el mayor aporte de nutrientes influye en el crecimiento intrauterino y tiene efecto a largo plazo durante la infancia, relacionado con la programación que genera (46). Un aumento del IMC de al menos 3 unidades durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de talla grande para la edad gestacional y así mismo de macrosomía. Esto, según la hipótesis de Pedersen, está relacionado con un mayor paso de glucosa al feto, causando mayor liberación de insulina y factores de crecimiento similar a la insulina, causando que este riesgo aumente potencialmente (47).

## Peso en la infancia

La obesidad materna y el aumento excesivo de peso durante la gestación pueden tener no solamente efectos sobre el curso del embarazo y el parto, sino efectos persistentes en el curso de la vida, a través de su influencia en el desarrollo del tejido adiposo del recién nacido (14,48). En el momento hay datos de metanálisis que incluyen cerca de 200.000 nacimientos, que han demostrado consistentemente, que a través de varios rangos de IMC pre concepcional y de ganancia de peso durante el embarazo existe riesgo para sobrepeso/obesidad en la infancia desde los 2 hasta los 18 años. Dentro de los determinantes que aportan más riesgo están el mayor IMC pre concepcional y la mayor ganancia de peso durante el embarazo, cuyos efectos fueron más marcados en la infancia tardía (10-18 años).

Se calcula que entre el 21,7 % del sobrepeso y el 41,7 % de la obesidad en la infancia pueden ser atribuidos al sobrepeso u obesidad materna antes del embarazo y sólo el 11,4 a 19,2 % al aumento de peso durante el embarazo (49, 50). Este incremento es gradual en la medida en que aumenta el IMC preconcepcional, que aumenta la ganancia de peso durante el embarazo. Estos hallazgos tienen una importancia fundamental en las actividades de prevención de la obesidad en la infancia, pues resaltan el papel del manejo del peso de la madre

tanto a nivel preconcepcional como la ganancia de peso durante el embarazo. Como mecanismo plausible para esta asociación se encuentran los cambios epigenéticos, dentro de los cuales uno de los identificados hasta el momento es el gen de la leptina (48). Otro mecanismo plausible para esta asociación tiene que ver con la menor lactogénesis en las mujeres con sobrepeso, por lo cual la alimentación con lactancia materna no va a ser exclusiva durante los primeros 6 meses y, como es sabido, la lactancia materna tiene un efecto protector en relación con el desarrollo de la obesidad infantil (8).

## Conclusión

La obesidad materna constituye un problema cada vez más serio en salud pública. La obesidad materna conlleva riesgos durante la gestación, parto y puerperio. La obesidad gestacional se relaciona con complicaciones como diabetes, preeclampsia, partos preterminos, partos instrumentados y cesáreas, así como infecciones y hemorragia en el posparto. Entre las complicaciones fetales y neonatales tenemos: mayor riesgo de malformaciones congénitas, macrosomía fetal, partos distócicos como la distocia de hombros y muerte neonatal. El problema de la obesidad debería manejarse desde antes de la gestación, tomando en consideración que una mujer debe estar en las mejores condiciones físicas y mentales si desea gestar. El control prenatal por parte del obstetra requiere del apoyo de otras especialidades como nutrición y endocrinología. En su consulta puerperal debe orientarse a controles por parte de endocrinólogos para prevenir, diagnosticar y tratar tempranamente un síndrome metabólico en aras de prevenir complicaciones graves como resultado de alteraciones cardiovasculares y metabólicas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada por su apoyo a este proyecto PIC\_MED 2019-2 3098 del cual deriva este artículo.

## Referencias

1. Organización mundial de la salud [OMS] (internet). (1 abr. 2020; 25 Julio 2020) Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:491-7.
3. Ministerio de salud y protección social, Gobierno nacional de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional; 2015.
4. McDowell M, Cain M, Brumley J. Excessive Gestational Weight Gain. *J Midwifery Womens Health*. 2018; 00:1-9.
5. Oteng-Ntim E, Mononen S, Sawicki O, et al. Interpregnancy weight change and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8:18778.
6. Goldstein R, Abell K, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis. 2017;317(21):2207-2225.
7. Morgan K, Rahman M, Atkinson M, Zhou S-M, Hill R, et al. Association of Diabetes in Pregnancy with Child Weight at Birth, Age 12 Months and 5 Years – A Population-Based Electronic Cohort Study. *PLoS ONE*. 2013; 8(11):e79803.
8. Canfield Z, Martinez M, Wang X, et al. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years. *Ped Obesity*. 2016; 1-8.
9. Kominiarek, M. A., Saade, G., Mele, L., Bailit, J., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Tolosa, J. E. Association between Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. (2018); 132(4): 875-881.
10. Ministerio de salud y protección social. Resolución 3280; 2018.
11. Kominiarek M, Peaceman A. Gestational weight gain. *Americ Journ obstetr*. 2017;217(6):642-651.
12. Kominiarek M, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Med Clin N Am*. 2016;100:1199-1215.
13. Campos CAS, Malta MB, Neves PAR, Lourenço BH, Castro MC, Cardoso MA. Gestational weight gain, nutritional status and blood pressure in pregnant women. *Rev Saude Publica*. 2019;53:57.
14. Champion M, Harper L. Gestational weight gain: Update on Outcomes and Interventions. *Curr Diab Rep*. 2020;20:11
15. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington: s. n.; 2009.
16. Lindberg S, Anderson C, Pillai P, Tandias A, Arndt B, Hanrahan L. Prevalence and predictors of unhealthy weight gain in pregnancy. *wmj*. 2016;115:2337.
17. Suliga E, Rokita W, Adamczyk-Gruszka O, Pazera G, Ciesla E, Gluszek S. Factors associated with gestational weight gain: a cross-sectional survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18:465.
18. Lott M, Power M, Reed E, Schulkin J, Mackeen A. Patient Attitudes toward Gestational Weight Gain and Exercise during Pregnancy. *Journal of Pregnancy*. 2019; ID 4176303.
19. Pauley A, Hohman E, Savage J, Rivera D, Guo P, Leonard K, Downs D. Gestational Weight Gain Intervention Impacts Determinants of Healthy Eating and Exercise in Overweight/Obese Pregnant Women. *Journal of Obesity*. 2018; ID 646-9170.
20. Jevabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nut Rev*. 2013 oct.; 71 Suppl1:S18-25.
21. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A *et al*. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2019; 126(8):984-995. doi: 10.1111/1471-0528.15661.
22. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *The BMJ*. 2019; 366:1-15.
23. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: o ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72:24-43
24. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM, Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) The definition of severe and early-onset preeclampsia. *Pregan Hypertens*. 2013;3:44-7.
25. E Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules*. 2015;5:3142-3176.

26. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiov Journ Afric*. 2016;27(2):71-8.
27. Olson KN, Redman LM, Sones Jenny L. Obesity “complements” preeclampsia. *Physiol Genomics*. 2019 mar. 1; 51(3):73- 76.
28. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Intern Journ Molec Scien*. 2018.
29. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Paredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I *et al*. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Intern Mex*. 2017; 33(1):91-8.
30. Berberoglu Zehra. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *EMJ* [Internet]. 2019;7(1):97-106. Disponible en: <https://emj.emghealth.com/wp-content/uploads/sites/2/2019/11/Pathophysiology-of-Gestational-DiabetesMellitus.pdf>
31. Yong HY, Mohd Shariff Z, Mohd Yusof BN, Rejali Z, Tee YYS, Bindels J, *et al*. Independent and combined effects of age, body mass index and gestational weight gain on the risk of gestational diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-8.
32. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trnds Endocr Metab*. [Internet]. 2018;29(11):743-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>
33. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *Wrld Journ Diab*. 2017 dec. 15; 8(12): 489-511.
34. Simko M, Totka A, Vondrova D, Samohyl M, Jurkovicova J, Trnka M *et al*. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with pregnancy complications and perinatal conditions. *Intern Journ Envir*. 2019 may. 17;16(10):1751.doi: 10.3390/ijerph16101751.
35. Chavarro JE, Martín-Calvo N, Yuan C, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Michels KB *et al*. Association of Birth by Cesarean Delivery With Obesity and Type 2 Diabetes Among Adult Women. *JAMA network open*. 2020;3(4):e202605. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2605
36. Neuman K, Härtel C, Christoph C, Beyer DA, Indorf I, Achim R. C-section Prevalence among Obese Mothers and Neonatal Hypoglycemia: A Cohort Analysis of the Department of Gynecology and Obstetrics of the University of Lübeck. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017;77(5):487-494.
37. Body P, Index M, Gain GW. Odds of Cesarean Delivery in Hispanic Women. 2018; 26(1):185-92.
38. Farpour-Lambert NJ, Ells LJ, Martinez de Tejada B, Scott C. Obesity and Weight Gain in Pregnancy and Postpartum: an Evidence Review of Lifestyle Interventions to Inform Maternal and Child Health Policies. *Front Endocr*. 2018;9:546.
39. Sha T, Cheng G, Li C, Gao X, Li L, Chen C, *et al*. Patterns of women’s postpartum weight retention and its associations with maternal obesity-related factors and parity. *Internatnl. Journ Envir*. 2019;16(22).
40. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa B, Restrepo-Mesa S. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saúd Pub*. 2019;53(100). <https://doi.org/10.11606/s15188787.2019053001269>.
41. Valencia J, Guerra M, Aparicio J. Percentiles de la ganancia de peso gestacional de acuerdo con el índice de masa corporal pregestacional y peso al nacer en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2017; 63(3):309-315
42. De la Plata Daza, M., Pantoja Garrido, M., Frías Sánchez, Z., Rojo Novo, S.. Influencia del índice de masa corporal pregestacional y ganancia ponderal materna en los resultados perinatales materno-fetales. *Rev Cub Obstetr*. 2018;44(1):1-9. Disponible de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog2018/cog181g.pdf>
43. Cobo Intriago, G., Cuesta Tomalá, M. (2020). Relación entre el IMC preconcepcional y la ganancia de peso gestacional materno con el desarrollo o ausencia de riesgos durante el embarazo (Licenciatura). Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. <http://192.188.52.94/bitstream/3317/14334/1/T-UCSG-PRE-MED-NU-TRI-389.pdf>.
44. Herring S, Oken E. Ganancia de peso durante el embarazo: Su importancia para el estado de salud materno-infantil. *Annales Nestlé*. 2010;68(1):17-28. doi: 10.1159/000320346.
45. Retureta Milán S, Rojas Álvarez, Lainys, Retureta Milán, Marta. Factores de riesgo para parto prematuro en gestantes del municipio ciego de avila. *MediSur*. 2015;13(4),517525. Recuperado en 04 de agosto de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727897X2015000400008&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2015000400008&lng=es&tlng=es).
46. Ouyang F, Parker M, Cerda S, Pearson C, Fu L, Gillman MW, Zuckerman B, Wang X. El peso placentario media los efectos de los factores prenatales sobre el crecimiento fetal: la extensión difiere según el estado prematuro. *Obesidad* (Silver Spring, Md.). 2013;21(3):609-620. <https://doi.org/10.1002/oby.20254>.

47. Ouyang F, Parker M, Luo Z, Wang X, Zhang H, Jiang F *et al.* Maternal BMI, gestational diabetes, and weight gain in relation to childhood obesity: The mediation effect of placental weight. *Obesity*. 2016;24(4):938-946. doi: 10.1002/oby.21416
48. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Ebriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:53-64.
49. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infantbirth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE*. 2013;8:e6162710.1371/journal.pone.0061627.
50. Voerman E. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Feb;16(2):e1002744.





## Deficiencia de vitamina D en profesionales de la salud

Zulma A. Lozano<sup>a</sup> ■ Leidy J. Sánchez<sup>a</sup> ■ Ginna N. Suárez<sup>a</sup> ■ Sandra Rodríguez<sup>b</sup>

**Resumen:** En los últimos años la deficiencia de la vitamina D se ha convertido en un importante problema de salud pública, ya que su prevalencia ha ido en aumento; esto está posiblemente asociado a dos aspectos muy importantes que influyen en la forma de obtención, su síntesis y metabolismo. Dentro de estos factores encontramos la falta de exposición solar y el bajo consumo de alimentos ricos de vitamina D en las dietas. No obstante, hay otros factores de riesgo descritos en la literatura que influyen como el índice de masa corporal (IMC), género, la edad, el estilo de vida como el sedentarismo, la ocupación laboral, el color de piel.

En de lo encontrado en la literatura se ha reportado una alta prevalencia en los profesionales de la salud sin importar el conocimiento previo que tiene este grupo frente a las consecuencias o impactos en la salud a largo plazo, ya que se ha relacionado con múltiples enfermedades como raquitismo, osteomalacia, procesos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras.

**Palabras clave:** hipovitaminosis D; exposición solar; profesionales de la salud; vitamina D, factor de riesgo

**a** Estudiantes de la Facultad de Medicina, x semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

**b** PhD., Docente. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. \* Correspondencia: Zulma Lozano. est.zulma.lozano1@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.<sup>a</sup> n.º 49-00. Bogotá, Colombia.

## *Vitamin D deficiency in health professionals*

**Abstract:** In recent years, vitamin D deficiency has become a major public health problem, as its prevalence has been increasing; this may be associated with two very important aspects that influence how it is obtained, synthesized, and metabolized. These factors include the lack of solar exposure and low consumption of vitamin D foods in diets. However, the literature describes other risk factors that influence body mass index (BMI), gender, age, lifestyle such as a sedentary lifestyle, job occupation, skin color.

The literature has reported a high prevalence in health professionals regardless of the previous knowledge this group has had about its long-term health consequences or impacts, as it has been related to multiple diseases such as rickets, osteomalacia, autoimmune processes, cardiovascular diseases, cancer, among others.

**Key words:** Health professionals; hypovitaminosis D; risk factor; solar exposure; vitamin D

## Introducción

La vitamina D es un nutriente dietético esencial, considerado en el siglo XX tan solo como una vitamina.

Sin embargo, en la actualidad es reconocida como una prohormona gracias al descubrimiento del receptor de vitamina D (VDR) en diferentes tejidos celulares y sitios de unión en el genoma, aumentando el interés por esta prohormona y su impacto en la salud (1,2). Existen dos formas bioquímicas de vitamina D, ergocalciferol (D<sub>2</sub>) y colecalciferol (D<sub>3</sub>), formas inactivas que deben ser activadas por hidroxilación enzimática en el hígado y el riñón (1,3).

Existen dos fuentes principales para la obtención de vitamina D, la primera es endógena gracias al papel que juegan los rayos solares y la segunda es exógena, que proviene de alimentos animales en forma de colecalciferol o vegetales como ergocalciferol (4).

En los últimos años la deficiencia de vitamina D se ha convertido en un problema de salud pública, ya que su prevalencia ha ido en aumento. En los aspectos que influyen en los niveles de vitamina D se encuentran: la exposición solar, la pigmentación de la piel, IMC y los factores dietarios (4).

Siendo así, este artículo se enfocará específicamente en la prevalencia de déficit de vitamina D en los profesionales de la salud (estudiantes de medicina) y los factores de riesgo implicados basados en revisión de evidencia ya previamente reportada, sin embargo, son muy pocos los estudios encontrados en Colombia.

## Metabolismo, regulación y absorción de la vitamina D

Existen tres pasos principales del metabolismo de la vitamina D, en primer lugar la 25-hidroxilación, seguido de la 1 $\alpha$ -hidroxilación y finaliza con la 24-hidroxilación (5). El primer paso, es un proceso no enzimático, que se lleva a cabo en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) mediante dos pasos en los cuales se rompen los anillos B por

los rayos UVB con longitudes de onda de 290-315 nm, formando pre-colecalciferol, que finalmente se isomeriza a colecalciferol en un proceso termosensible. Esta etapa es afectada por la intensidad de los rayos solares y la pigmentación de la piel, ya que la melanina de la piel bloquea los rayos UVB, impidiendo que estos alcancen el 7-DHC, limitando la producción de D<sub>3</sub>, al igual que la ropa y el bloqueador solar (2,6).

El hígado se encarga del segundo paso, al hidroxilar la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en la posición 25 y formar 25-hidroxivitamina D (25-OHD) o calcidiol, finalmente es transportada en la sangre hacia el riñón para concluir con los tres pasos de hidroxilación. Los niveles séricos de 25-OHD son utilizados para establecer el estatus de vitamina D de la persona (2). En la mitocondria de las células del túbulo contorneado proximal y por la acción de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, la 25-OHD se convierte en su forma activa 1,25-hidroxivitamina D (1,25-OHD) o calcitriol (1). Simultáneamente, esta conversión a su forma activa puede ocurrir extrarrenal en los músculos, colon, próstata, páncreas y en las células del sistema inmune (7).

En cuanto a la regulación de la vitamina D, su niveles son regulados por los niveles sanguíneos de calcio, calcitriol y fosfato gracias a la paratohormona (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La 1,25-OHD induce su propia destrucción gracias a la 24-hidroxilasa, de tal forma que la regulación depende del balance entre la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa y 24-hidroxilasa. Cuando los niveles séricos de calcio o vitamina D son bajos, la PTH estimula la síntesis de 1 $\alpha$ -hidroxilasa, aumentando la 1,25-OHD e inhibe la 24-hidroxilasa, de igual forma la PTH y el calcitriol estimulan la absorción renal de calcio y la reabsorción ósea (1).

Por el contrario, cuando los niveles de calcio son altos, disminuye la secreción de PTH generando descenso del calcitriol, estimulan la secreción renal de calcio y fósforo, la secreción de calcitonina por las células parafoliculares tiroideas, que bloquean la movilización ósea de calcio. El hueso también puede secretar FGF-23, el cual internaliza el cotransportador de sodio-fosfato de la célula renal y el intestino delgado, generando una supresión de la síntesis de 1,25-OHD (4,1).

Con relación a la absorción intestinal, la vitamina D es absorbida por el intestino delgado y empacada en los quilomicrones que se dirigen al hígado, en el hepatocito ingresa al unirse a la proteína de unión a vitamina D (DBP) y es distribuida a los tejidos que la requieren (1). Dentro de las funciones principales de la 1,25-OHD se encuentran, aumentar la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal e inducir la conversión de los pre-osteoclastos a osteoclastos maduros y regular la producción de renina y la secreción de insulina de las células beta pancreáticas (7). La absorción intestinal de calcio es solo de 10-15 % y 60 % de fósforo. Sin embargo, gracias a la 1,25-OHD la absorción intestinal de calcio y fósforo alcanza el 30-40 % y 80 % respectivamente (2).

## Deficiencia de vitamina D

Muchos autores tienen valores diferentes para definir la condición de vitamina D. Sin embargo, actualmente no existe ningún consenso que defina exactamente estos términos. No obstante, su deficiencia se relaciona con enfermedades como raquitismo, osteomalacia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, procesos autoinmunes entre otros (8).

A nivel de la literatura se documenta que la exposición a la luz solar contribuye en un 90 % 95 % en el suministro de vitamina D, mientras que la cantidad de alimentos que contienen naturalmente vitamina D es muy limitada (9), incluso se ha informado que la exposición solar de piernas y brazos durante al menos 15 minutos dos veces por semana es suficiente para una adecuada síntesis de vitamina D. Siendo así, existen múltiples factores y condiciones asociadas que impactan negativamente en la síntesis de la misma, por ejemplo, Santos *et al.* (10) propone que la ocupación laboral nocturna está vinculada con niveles de vitamina D bajos, enfatizando en el estado nutricional (sobrepeso y obesidad), el estilo de vida y la naturaleza del trabajo de muchos profesionales de la salud, lo que predispone a menos oportunidades de exponerse a los rayos UVB durante el día.

Otros factores que influyen sumamente importantes son el género, en un estudio realizado por

González *et al.* (11), se demostró que un 47,9 % de las mujeres se les detectó una insuficiencia de vitamina D y en un 37,2 %, deficiencia de vitamina D.

Adicionalmente, los valores séricos más bajos se producen en la población con una pigmentación cutánea más oscura, resalta que los valores hallados fueron superiores a lo descrito en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio donde se buscaron factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios de edad promedio 21 años junto con los niveles de hipovitaminosis D, se encontró el 75,5 % de los participantes tenían valores inadecuados de vitamina D y la deficiencia de vitamina D fue significativamente más frecuente en mujeres, personas con sobrepeso, con falta de exposición al sol y con sedentarismo (12).

## Deficiencia de vitamina D en profesionales de la salud

Como se mencionó en la introducción, en el presente artículo se pretende referenciar los trabajos de investigación que se han realizado sobre deficiencia de vitamina D en estudiantes y/o profesionales de la salud, teniendo en cuenta los factores de riesgo que pueda presentar esta población.

Teniendo en cuenta lo anterior, en un estudio realizado en España donde se evaluó la prevalencia de hipovitaminosis D en 103 estudiantes de medicina de ambos sexos de la universidad de las Palmas de Gran Canaria, donde se encontró que solo un 38,8 % de los estudiantes de medicina presentaron niveles de 25-OHD superiores a 30 ng/dl, deficiencia de vitamina D (menos de 20 ng/ml) en el 32,6 % de los alumnos e insuficiencia (menos de 30 ng/ml) en el 28,6 % de los estudiantes (6).

En otro estudio, donde también se estimó la prevalencia en trabajadores de la salud, que para este estudio fue de 84,9 % y tan solo un 15 % de los trabajadores, tenían valores considerados normales > 30 mg/dl, esto aludido a la baja exposición solar de estos trabajadores, que se pensaría está condicionada por los horarios a los que están sometidos que no solo podría influir en la menor exposición solar sino que al producir alteraciones en los biorritmos y en la calidad de su alimentación.

A pesar de ello, estas prevalencias también se observan en la población general y concluyen que no influye ser profesional de la salud (13).

En una revisión sistemática Sowah *et al.* expone claramente cómo la poca exposición solar impacta negativamente con la síntesis de la vitamina D, por ejemplo, el estilo de vida y la naturaleza del trabajo de la salud expone a menos rayos UVB durante el día, siendo las horas de trabajo particularmente largas, donde la privación solar debido a las largas horas de trabajo puede verse exacerbada por el tiempo adicional de estudio en lugares donde la exposición solar es mínima (14).

En el año 2012, un estudio transversal realizado en 100 estudiantes de medicina iraníes mostró niveles de 25-OHD menor a 30 ng/ml en el 99 %, e inferiores a 20 ng/ml en el 77 % de la población. Se concluyó que casi todos los estudiantes de medicina en este estudio revelaron un nivel de 25-OHD < 30 ng/ml (15). Por otro lado, en otra investigación se analizaron 116 sujetos, todos parte del personal sanitario del hospital Universitario en Madrid donde se incluyeron médicos, internos y residentes, se dividió a los sujetos en tres grupos según concentración de 25-hidroxivitamina D: deficientes, < 20 ng/ml (27,58 %); insuficientes, 20-30 ng/ml (56,03 %), y suficientes, ≥ 30 ng/ml (16,37 %). Se concluyó una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D en la población joven sana y exponían como causas probables la escasa ingesta de alimentos ricos en vitamina D y poca exposición solar (16).

Para el año 2015, un estudio transversal realizado en estudiantes de medicina de la Escuela de Medicina Peshawar en población Pakistaní, el objetivo de este estudio fue determinar el grado de hipovitaminosis D en dicha población. Para ello, se incluyeron en el estudio 104 estudiantes de medicina de los cuales se excluyeron todos aquellos que tomaban suplementos de vitamina D, padecían cualquier trastorno crónico o signos y síntomas de deficiencia de vitamina D; se les realizó un cuestionario semiestructurado para conocer sus detalles demográficos, el consumo diario de leche y la duración aproximada de la exposición diaria a la luz solar junto con la recolección de cinco mililitros de sangre de los participantes (17).

Los resultados obtenidos fueron niveles bajos de vitamina D en el 95,19 % de la población estudiada, estos niveles se asocian a la baja exposición de la luz solar y el bajo consumo de vitamina D en la dieta, predominado en el género femenino en un 64,6 %, donde pasaban menos de 60 minutos/día a la luz del sol, en comparación al género masculino, que pasaban entre 60 minutos a 120 minutos/día a la luz; dentro del factor dietario, el bajo consumo de leche para el estudio fue el factor de riesgo más importante dado que un 67,3 % de los encuestados no tomaban ni una sola taza de leche al día (17).

Un estudio transversal realizado en mujeres jóvenes de Austria, profesionales sanitarias (estudiantes de medicina, enfermería, nutrición y dietética) en el que se estudió el estado nutricional del calcio y la vitamina D, así como la prevalencia de la hipovitaminosis D asociado a niveles bajo de folato, encontró que la prevalencia de hipovitaminosis D (niveles <30 mmol/L) es muy baja (6,9 %) comparado a lo previamente reportado. Esto último se asocia a adecuados niveles de ácido fólico, solo el 6,9 % de la población estudiada tenía valores insuficientes. No obstante, el 89,3 % tenían niveles insuficientes de vitamina D considerado como niveles < 75 mmol/L (18).

Por otro lado, en Arabia Saudita se realizó otro estudio transversal también en población jóvenes femeninas sanas, donde se estudió la prevalencia y los factores de riesgo en relación con la hipovitaminosis D, se demostró una prevalencia del 80,6 % de estos el 51,7 % de las estudiantes tenían deficiencia severa de vitamina D (25-OHD < 10 ng / mL) y los principales determinantes de la hipovitaminosis D fueron los siguientes: residencia urbana (OR = 6,54), exposición al sol (OR = 6,14) y una ingesta insuficiente de vitamina D (OR = 2,50) (19).

Un estudio realizado en 81 médicos de Jerusalén comparó los niveles de vitamina D entre 43 médicos hospitalarios y 38 médicos que trabajaban en la comunidad, donde los niveles eran significativamente más bajos en el primer grupo debido a su menor exposición solar, además observaron que influyen otros factores como la edad, el origen étnico y los turnos nocturnos (20).

Avanzando hacia el contexto de Suramérica, se describe que es una zona muy rica en luz solar,

sin embargo para Shah *et al.* (21) la deficiencia de vitamina D se ha convertido en un problema de salud pública en estas regiones; asociado a ingestas inadecuadas, el género donde el mayor número de casos de deficiencia se ha visto en mujeres jóvenes. A continuación se expondrán algunos artículos encontrados enfocados en población joven del sector salud con hipovitaminosis D.

Con relación al anterior apartado, se menciona un estudio observacional descriptivo realizado en Asunción, Paraguay, donde la población de estudio fueron 817 estudiantes universitarios con edad promedio de 21 años. Se estudió la prevalencia de hipovitaminosis D en dicha población; dentro de los resultados arrojados se encontró hipovitaminosis en el 75,5 % de los jóvenes universitarios, además, se constató que las mujeres (90 %) presentaban los niveles más bajos asociado al sobrepeso, vida sedentaria y poca exposición a la luz solar; en este estudio no se encontró diferencias asociadas significativas a los hábitos alimentarios (12).

A nivel Colombia, se realizó un estudio piloto, observacional, de cohorte transversal en 100 dermatólogos y residentes de dermatología, se buscó determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D y establecer si la región de origen estaba asociado a los niveles de vitamina D; la prevalencia de deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) fue del 68 % y el 96 % presentaban niveles inferiores a 30 ng/ml y sólo un 4 % tenían niveles normales, como principal hipótesis de los niveles bajos de vitamina D se encontró las altas prevalencias de uso del protector solar (referido por el 93 % de los participantes) (8). También, otros estudios como el de Head, *et al.* (22) y Czarnecki, *et al.* (23) donde los grupos de mayor riesgo identificados fueron anestesiólogos y dermatólogos siendo la prevalencia más elevada en Colombia; un 23,80 % en Bogotá y un 22,70 % en Bucaramanga, a pesar de ser geográficamente un país tropical.

En otro estudio en Medellín, Colombia, se realizó una investigación sobre el comportamiento de los niveles de vitamina D, calcio y paratohormona en una población entre los 20 a 60 años; el 75 % de la población evaluada cumplía con un nivel insuficiente de vitamina D con un perfil de calcio y PTH biológicamente normal en al menos un 60 % de los

sujetos, por otro lado, la población evaluada con dato de su IMC tiene una relación inversa con los niveles de vitamina D (24).

## Impactos en la salud

La vitamina D es una hormona muy lábil que le permite cumplir funciones importantes extra-esqueléticas. Por lo tanto, una deficiencia puede producir múltiples comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, cáncer principalmente de colon, diabetes y trastornos musculares. Esto se justifica con las múltiples revisiones del tema, dando a conocer que el metabolito activo actúa a través de VDR unido a membrana, que pertenece a la superfamilia de receptores de esteroides-tiroideas-ácido retinoico. Su funcionalidad está dada por la unión al ADN celular objetivo y regula más de 900 genes involucrados en múltiples procesos fisiológicos, incluyendo inmunidad innata y adaptativa entre ellos. Se encuentra involucrado en la secreción de insulina por las células β en el páncreas, la entrada de calcio en las células musculares y la rápida migración de las células epiteliales (7,25).

La deficiencia de vitamina D se asocia a más riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, debido a que todas las células del sistema inmune expresan el VDR y están reguladas por 1,25-OHD al igual que el sistema endocrino vitamina D controla la inmunidad innata activando la defensa celular (monocito/macrófago) y disminuyendo la inmunidad adquirida, para una mejor actividad tolerogénica de Th1-17 (destruyentes) (26). Es decir, la interacción del VDR y su ligando generan un efecto antiinflamatorio sobre la inmunidad innata e inmunosupresión de la inmunidad adaptativa. También es importante aclarar que, aún hay dudas respecto a si es el déficit de vitamina D la causante de la enfermedad o es una consecuencia de estas patologías (25,26).

En el contexto de la funcionalidad cardíaca también es modulada por la vitamina D activa, debido a su rol con los genes de la renina y trombomodulina. Por lo tanto, la ausencia del VDR o Cyp27B1 predispone a hipertensión arterial involucrando los siguientes mecanismos como incremento del

sistema renina —angiotensina— aldosterona, disfunción endotelial, alteración homeostasis de calcio y disminución síntesis de prostaglandinas (26). Por lo anterior, el déficit de vitamina D es factor de riesgo cardiovascular. Se ha reportado que los pacientes que presentan esta condición de hipovitaminosis D, tienen un riesgo relativo de 1,8 % de desarrollar enfermedades cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, insuficiencia coronaria y falla cardíaca (27).

Respecto a la suplementación de vitamina D, en un metanálisis comprobaron que quienes se benefician con el suplemento de vitamina D son los hipertensos, al demostrar posterior a esto descenso discreto de la presión arterial sistólica y diastólica. También está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que presentan hipovitaminosis D, se encontró aumento en IL10 y disminución FNT. Adicionalmente se recomienda como beneficio clínico en paciente con falla cardíaca crónica respaldado por un estudio que arrojó mejoría en la función y remodelación ventricular (27).

Algunos estudios señalan la posible influencia de la vitamina D en la disminución del riesgo de adquirir infecciones respiratorias. En un artículo se tomó de una población Suiza una muestra nasofaríngea a 107 pacientes con síntomas agudos respiratorios para realizar análisis PCR SARS-COV-2; como resultados se obtuvo que de 27 hombres con PCR positiva, el 80 % con media de edad 73 años, presentaron valores 25-OHD: 11 ng/ml y 80 hombres con PCR negativa, 27 % presentaron valores 25-OHD: 24,6 ng/ml. Por lo anterior, favorece la hipótesis de vitamina D como factor protector en las infecciones del tracto respiratorio asociadas a SARS-COV-2 y ,por ende por el déficit de la vitamina d contribuye a desarrollar sintomatología respiratoria. Sin embargo, refieren que aún falta evidencia (28).

## Conclusión

Actualmente, se sabe que las dos fuentes de obtención de la vitamina D tanto exógena como endógena son dos factores muy relevantes en el contexto de deficiencia de vitamina D asociado a otros factores menores no menos importantes como IMC, edad, género, ocupación laboral, entre otros; la

revisión de la literatura demostró que la mayor prevalencia de hipovitaminosis D estaba asociado a la baja exposición solar y al bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D como los derivados de la leche, ya que, durante la absorción de la vitamina D, el primer paso crucial ocurre en la piel a partir del 7-DHC donde se rompen los anillos B por los rayos UVB con longitudes de onda de 290-315 nm, formando pre-D3 que finalmente se isomeriza a D3.

Como se desarrolló en el presente artículo, los profesionales de la salud son un grupo con alto factor de riesgo asociándose con prevalencias mayores al 60 %, donde el género femenino demostró ser el más afectado. Lo anterior está relacionado a los dos factores mayores que están directamente asociados con el metabolismo de la vitamina D.

Finalmente, es un importante problema de salud pública debido a la influencia del metabolito activo de la vitamina D, 1,25-OHD junto con su receptor VDR que le permite ingresar a diferentes cascadas de señalización para cumplir funciones fisiológicamente importantes extra esqueléticas, siendo así, se ha encontrado asociado a patologías como enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, cáncer, diabetes, etc. Sin embargo, en Suramérica y Colombia fue muy poca la literatura encontrada sobre este tema en poblaciones de mayor riesgo para crear concientización de su importancia y poder impactar positivamente sobre las altas prevalencias reportadas.

## Conflicto de interés

Ninguno.

## Referencias

1. Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/PDF/486536>.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc072359>.
3. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, *et al.* Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64:7-14.

- Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/313790765\\_Recomendaciones\\_de\\_vitamina\\_D\\_para\\_la\\_poblacion\\_general](https://www.researchgate.net/publication/313790765_Recomendaciones_de_vitamina_D_para_la_poblacion_general).
4. Pajuelo RJ, Bernui LI, Sánchez GJ, Agüero ZR, Miranda CM, Estrada AB *et al.* Deficiencia de la vitamina D en mujeres adolescentes con obesidad. *An. Fac. med.* 2016;77(1):15-19. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832016000100003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000100003)
  5. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968073/>
  6. González PE, Soria LA, González RE, García SS, Mirallave PA. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(6):267-273. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-elevada-prevalencia-hipovitaminosisd-los-estudiantes-S1575092211001136>.
  7. Battault S, Whiting, SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr* 2013; 52:429-441. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/230657256\\_Vitamin\\_D\\_metabolism\\_functions\\_and\\_needs\\_From\\_science\\_to\\_health\\_claims](https://www.researchgate.net/publication/230657256_Vitamin_D_metabolism_functions_and_needs_From_science_to_health_claims).
  8. Guzman KA, Wandurraga EA, Rojas RF, Vergara JI. Niveles de vitamina D en dermatólogos y residentes de dermatología de diferentes regiones de Colombia: un estudio piloto. *Med UNAB.* 2017;(20):48-53. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2828>
  9. Al-Taiar A, Rahman A, Al-Sabah R, et al. Vitamin D status among adolescents in Kuwait: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018; 8:e021401. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e021401>
  10. Santos Araújo EPS, Queiroz DJM, Neves JPR, Lacerda LM, Gonçalves MCR, Carvalho AT. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern Brazil. *Nutr Hosp.* 2017;34:1416-1423. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Prevalence-of-hypovitaminosis-D-and-associated-in-a-Araújo-Queiroz/2ba08326f8931d8af06bd57f65f17f924d50920c>
  11. González Solanellasa M, Pérez-Portabellaa AR, Zabaleta del Olmob E, Gudiña Escuderoa N, Pozo Díazc C, Moreno Feliu R *et al.* Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Aten Primaria.* 2008;40(8):393-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-deficiencia-vitamina-d-mujeres-edad-13125404>.
  12. Acosta CI, Martínez MT, Sanabria D, Yinde Y, Colmán N, Ojeda A, et al. Prevalencia de valores inadecuados de vitamina D y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios de la ciudad de Asunción. *Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2019;17(2):36-43. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282019000200036&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282019000200036&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
  13. Pérez Bermúdez B, Aranda Vizcaíno MA, Rodríguez de Cía J, Corvalán Prano C, Fernández C. Prevalencia de hipovitaminosis D en población trabajadora sanitaria. *Med. segur. trab.* 2012;58(229):335-344. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2012000400006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2012000400006&lng=es)
  14. Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt, R, Straube, S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health* 2017;17:519. Disponible en: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4436-z>
  15. Zabihyeganeh M, Jahed SA, Sarami S, Nojomi M. Hypovitaminosis D: are medical students at risk? *Int J Prev Med.* 2014;5(9):1161-1168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192779/>
  16. Calatayud M. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):164-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-prevalencia-concentraciones-deficientes-e-insuficientes-S1575092209709805>
  17. Khushdil A, Ullah S, Ali S, Khan I, Awan T. Hypovitaminosis D in healthy students of a medical college. *Khyber Med Univ J.* 2015;7(4):162-164. Disponible en: <http://www.kmuj.kmu.edu.pk/article/view/162>.
  18. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach, H, Marschang *et al.* Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr.* 2012;51:1021-1031. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116202/>.
  19. Alzaheb RA, Al-amer O. Prevalence and Predictors of Hypovitaminosis D Among Female University Students in Tabuk, Saudi Arabia. *Clinical Medicine Insights: Women's Health.* 2017;10:1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428152/>.
  20. Munter G, Levi-Vineberg T, Sylvetsky N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. *Os-*

- teoporos Int. 2015;26(6):1673-1676. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634772/>
21. Shah TH, Siddiqui TS, Zeb A. Vitamin D; exploring low vitamin d status regarding age & sex factors among schools students in Hazara. *Professional Med J*. 2019; 26:596-600. Disponible en: <http://www.theprofesional.com/index.php/tpmj/article/view/3359>.
  22. Head DE, Coursin DB, Springman SR, Seaman L, Andrei AC, Krueger DC *et al*. Vitamin D Status in Anesthesia Caregivers at the End of Winter. *ASA Annual Meeting*. 2014;58(7):802-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040952/>.
  23. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F. The vitamin D status of Australian dermatologists. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):624-625. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/24034150\\_The\\_vitamin\\_D\\_status\\_of\\_Australian\\_dermatologists](https://www.researchgate.net/publication/24034150_The_vitamin_D_status_of_Australian_dermatologists).
  24. Barrera C. Comportamiento de los niveles de 25 hidroxivitamina D, calcio y paratohormona en una población de 20 a 60 años en Medellín-Colombia. *Rev Colombiana de Endocrinología, Diabetes*. 2017;4(3):14-19. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/131>.
  25. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (vDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017;19(7):438-443. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786260/>
  26. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):669-684. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449548/>
  27. Vásquez, D., Cano, CA., Gómez, A., González, MA., Guzmán, R., Martínez, JI., et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina*. 2017; 39(2), 140-157. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/117-6>.
  28. D'avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R *et al*. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1359/htm>.





**Entorno**





## Paciente imaginario

Laura Alejandra Roa Culma<sup>a</sup>

### Motivo de consulta

“Me duele el estómago”

### Enfermedad actual

Paciente masculino de 53 años que refiere cuadro clínico de tres días de evolución caracterizado por dolor abdominal difuso tipo cólico asociado a mialgias, cefalea, asocia fiebre subjetiva, motivo por el cual consulta.

### Revisión por sistemas

- Cardiopulmonar: niega palpitaciones, niega dolor torácico, niega disnea.
- Gastrointestinal: deposiciones diarias sin alteraciones.
- Genitourinario: diuresis sin cambios, tres a cuatro veces al día. Niega síntomas irritativos urinarios.

### Antecedentes

- Niega patologías o cirugías.
- Expositivos: trabaja en plantaciones de cultivos.

### Examen físico

- Signos vitales: PA: 110/70 mmHg. FC: 78 lpm; FR: 14 rpm T°: 36,8 SatO<sub>2</sub> 98 % oxígeno a ambiente.

---

<sup>a</sup> Médico sso-Hospital San Juan Bautista, Egresada Facultad de Medicina UMNG.

- Paciente alerta, hidratado, afebril, mucosa oral húmeda, impresiona tinte icterico mucocutáneo.
- Tórax: expandible, sin retracciones costales, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular conservado, sin sobre agregados.
- Abdomen: blando depresible doloroso a la palpación generalizada especialmente en hipocondrio derecho, no impresiona irritación peritoneal, no se palpan masas ni megalias.
- Extremidades eutróficas sin edema, llenado capilar menor a 2 s.
- Neurológico: alerta, orientado en las tres esferas, sin déficit motor o sensitivo aparente, Glasgow: 15/15.

## Paraclínicos

- Parcial de orina: nitritos: negativo. Leucocitos: 4-6 por campo. Proteínas: ++ Bilirubina + Sangre +
- Creatinina: 2,87 mg/dl.
- Nitrógeno ureico: 34,8 mg/dl TFG: 23,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por CKD-EPI.
- Bilirrubina Total: 2,59 mg/dl Ref: hasta 1,0.
- Bilirrubina Directa: 1,72 mg/dl Ref: hasta 0,25.
- Bilirrubina Indirecta: 0,86 mg/dl Ref: hasta 0,75.
- AST: 100 U/L.
- ALT: 99 U/L.
- Fosfatasa Alcalina: 277 U/L.

## Preguntas

1. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico que le da a este paciente?
2. ¿Qué causas pueden desencadenar este cuadro clínico?
3. ¿Qué datos de la enfermedad actual pueden orientarlo a hacer un diagnóstico más preciso?
4. ¿Qué métodos diagnósticos usaría?
5. ¿Cuál es el principal manejo de esta patología?



# Enfermedad lisosomal en Colombia: una breve relatoría

Alfredo Uribe Ardila Ph.D<sup>a</sup>

## Introducción

El lisosoma, o epicentro degradativo celular, agrupa un colectivo de hidrolasas acidas cuya función catabólica involucra cerca de sesenta proteínas que median en los procesos de endocitosis, fagocitosis y autofagia. Estas actividades resultan críticas en los procesos de catabolismo y maduración de macromoléculas, renovación celular y defensa. En consecuencia, cualquier afectación en los procesos metabólicos del organelo puede traer graves consecuencias en el microambiente celular a tal punto que se han documentado más de setenta alteraciones hereditarias del metabolismo lisosomal, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y alteraciones cardiovasculares relacionadas a trastornos en el funcionamiento del orgánulo (1,2).

*Lisosoma, enfermedad de depósito, trastornos hereditarios* son palabras que conducen a un grupo de alteraciones enzimáticas definidas como errores innatos del metabolismo que, para este caso en particular, comprometen la vías catabólicas de los glucosaminoglicanos, oligosacáridos y esfingolípidos, causando el característico efecto de depósito crónico de macromoléculas en el ámbito lisosomal y un compromiso clínico multisistémico que incluyen organomegalias, compromiso de tejido conectivo y disfunción de sistema nervioso central, entre otros hallazgos (3,4).

El número de alteraciones es tan amplio como el espectro fenotípico que pueden ofrecer los pacientes, circunstancia que dificulta la orientación diagnóstica desde el punto de vista clínico y que conlleva a una cifra importante de casos con un diagnóstico tardío, con las graves secuelas que esto puede significar para los pacientes y sus familias (3).

---

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones en Bioquímica, Departamento Ciencias Biológicas, Universidad de los Andes.

La realidad de la enfermedad lisosomal es entonces desafiante para quienes sufren estas patologías, más grave aún en países en desarrollo como Colombia, fundamentalmente porque los programas de atención en salud consideran erróneamente que son afectaciones “exóticas” y de muy baja frecuencia, sin contar que sus manifestaciones clínicas pueden compartirse por diversas anomalías hereditarias, circunstancias que conllevan a que el área médica no las considere inicialmente como un posibilidad diagnóstica. Un lamentable error que sufren los pacientes, porque se calcula que en conjunto 1 de cada 5000 recién nacidos puede estar afectado por un desorden lisosomal (5,6).

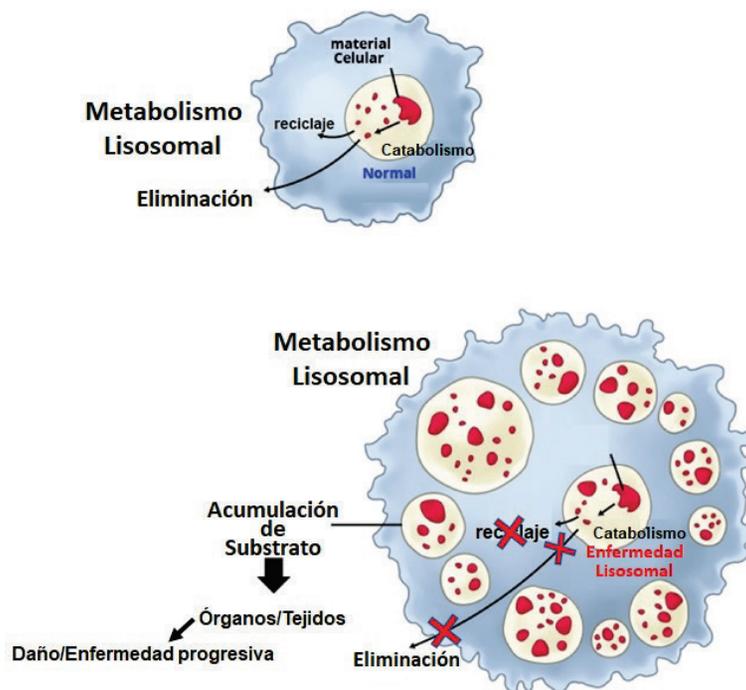
## Enfermedades lisosomales, antecedentes

La relación entre el ambiente lisosomal y los desórdenes hereditarios del metabolismo fue propuesta por primera vez por Hers cuando

demonstró experimentalmente la deficiencia de la maltasa ácida o alfa-glucosidasa como responsable de la acumulación progresiva de glucógeno en el interior del organelo de individuos afectados con un síndrome identificado hasta ese momento como enfermedad de Pompe. Desde entonces se han identificado no menos de 70 alteraciones, cuyo fenómeno predominante es el depósito progresivo de macromoléculas en este ámbito celular (Figura 1) (2,7,8).

La literatura científica registrada sobre la descripción del origen enzimático de la enfermedad de Pompe muestra que en la mayoría de los casos estas enfermedades son ocasionadas por la deficiencia de una hidrolasa lisosomal implicada en el catabolismo de diversas macromoléculas, pero también puede encontrarse que la alteración de una proteína activadora (*cofactor*) o un transportador puede generar el mismo cuadro clínico, teniendo intacta la enzima que cumple la función degradativa (9,10).

**Figura 1.** Efecto del daño enzimático o cofactor en los desórdenes hereditarios del metabolismo lisosomal



Fuente: tomada y modificada de (18). En la anterior gráfica se observa el acumulo progresivo de la molécula no degradada, situación que conlleva a un deterioro de tejidos y órganos.

Respecto a los mecanismos de herencia se ha descrito, que la mayoría de las enfermedades lisosomales son de herencia autosómica recesiva, exceptuando el Síndrome de Hunter o Mucopolisacaridosis tipo II y la Enfermedad de Fabry que son ligadas al cromosoma x. Su incidencia global

aún no se conoce con exactitud, pero la ocurrencia combinada se ha estimado entre 1-4 por 100.000 habitantes (11), con variaciones regionales, llegando a 1 en 5000-8000 en ciertas zonas de Australia, Europa y Estados Unidos de Norteamérica (Tabla 1) (12).

**Tabla 1.** Incidencia y prevalencia para desordenes del metabolismo lisosomal.

Enfermedad	Fenotipo Clínico	Numero OMIM	Deficiencia Enzimática	Incidencia * / Prevalencia <sup>2</sup>		
				Australia [8]	Países Bajos [10]	Portugal (norte) [12]
α-Mannosidosis types I/II		248500	α-D-Mannosidasa	1:1 056 000	1:1 111 000	1:833 000
β-Mannosidosis		248510	β-D-Mannosidasa	-	1:769 000	1:833 000
Metachromatic leukodystrophy		250100	Arylsulphatasa A	1:92 000	1:70 000	1:54 000
Metachromatic leukodystrophy		249900	Saposin B	-	-	-
Mucopolisidosis type I	Sialidosis types I/II	256550	Neuraminidasa	1:4 222 000	1:2 000 000	-
Mucopolisidosis types III/III	I-cell disease; pseudo-Hurler polydystrophy	252500	N-Acetylglucosamine-1-phosphotransferasa	1:325 000	1:416 000	1:37 000
Mucopolisidosis type IIIC	Pseudo-Hurler polydystrophy	252605	N-Acetylglucosamine-1-phosphotransferasa γ-subunit			
Mucopolisidosis type IV		252650	Mucopolin 1			
MPS type I	Hurler/Scheie syndrome	607014 607015 607016	α-L-Iduronidasa	1:88 000	1:84 000	1:75 000
MPS type II	Hunter syndrome	309900	Iduronate-2-sulphatasa	1:136 000 <sup>2</sup>	1:149 000 <sup>2</sup>	1:92 000 <sup>2</sup>
MPS type IIIA	Sanfilippo syndrome	252900	Heparan-N-sulphatasa	1:114 000	1:86 000	-
MPS type IIIB	Sanfilippo syndrome	252920	α-N-Acetylglucosaminidasa	1:211 000	1:238 000	1:139 000
MPS type IIIC	Sanfilippo syndrome	252930	AcetylCoA:glucosamine-N-acetyltransferasa	1:1 407 000	1:476 000	1:833 000
MPS type IIID	Sanfilippo syndrome	252940	N-Acetylglucosamine-6-sulphatasa	1:1 056 000	1:1 000 000	-
MPS type IVA	Morquio syndrome	253000	N-Acetylgalactosamine-6-sulphatasa	1:169 000	1:455 000	1:167 000
MPS type IVB	Morquio syndrome	253010	β-Galactosidasa	-	1:714 000	-
MPS type VI	Maroteaux-Lamy syndrome	253200	N-Acetylgalactosamine-4-sulphatasa	1:235 000	1:666 000	1:238 000
MPS type VII	Sty syndrome	253220	β-Glucuronidasa	1:2 111 000	1:416 000	-
MPS type IX		601492	Hyaluronidasa 1	-	-	-
Multiple sulphatase deficiency		272200	Formylglycine-generating enzyme	1:1 407 000	1:2 000 000	1:208 000
Neuronal ceroid lipofuscinosis 1, infantile (CLN1)	Santavuori disease	256730	Palmitoyl protein thioesterasa 1	1:60 000 <sup>3</sup>	-	1:588 000
Neuronal ceroid lipofuscinosis 2, late-infantile (CLN2)	Jansky-Bielschowsky disease	204500	Tripeptidyl peptidasa I	1:60 000 <sup>3</sup>	-	1:1 429 000
Neuronal ceroid lipofuscinosis 3, juvenile (CLN3)	Batten disease	204200	CLN3p (function unknown)	1:60 000 <sup>3</sup>	-	1:208 000
Neuronal ceroid lipofuscinosis 5 (CLN5)	Finnish variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis	256731	CLN5p (function unknown)	-	-	-
Neuronal ceroid lipofuscinosis 6 (CLN6)	Variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis	601780	CLN6p (function unknown)	-	-	1:70 000
Neuronal ceroid lipofuscinosis 8 (CLN8)	Northern epilepsy	600143	CLN8p (function unknown)	-	-	-
Niemann-Pick disease type A/B	Niemann-Pick disease	257200 607616	Acid sphingomyelinasa	1:248 000	1:189 000	1:167 000
Niemann-Pick disease type C1	Niemann-Pick disease	257220	NPC1 protein (involved in cholesterol trafficking)	1:211 000	1:266 000	1:45 000
Niemann-Pick disease type C2	Niemann-Pick disease	607825	NPC2 protein (involved in cholesterol trafficking)			
Proseposin deficiency		See 176801		-	-	-
Pycnodysostosis		265800	Cathepsin K	-	-	-
Sialic acid storage disease	Infantile free sialic acid storage disease; Salla disease	269920	Sialin (sialic acid transporter)	1:528 000	1:1 428 000	-
Sialuria		604369 269921	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerasa	-	-	-

Fuente: tomada de (16). En la anterior tabla se describe la epidemiología de un grupo de alteraciones del metabolismo lisosomal en Australia, Países bajos y Portugal.

Ahora es conveniente aclarar, que algunos de estos defectos bioquímicos muestran una marcada prevalencia en ciertas poblaciones con acentuados niveles de consanguinidad, dentro de estos se cuentan las enfermedades de Gaucher y Tay Sachs, que en los judíos askenazi muestra frecuencias de 1:6000 y 1:2500, respectivamente, o la aspartilglucosaminidasa y la enfermedad Salla que al nordeste de Finlandia muestra una frecuencia de portadores de 1:40 (12).

## Enfermedad de depósito lisosomal, situación en Colombia

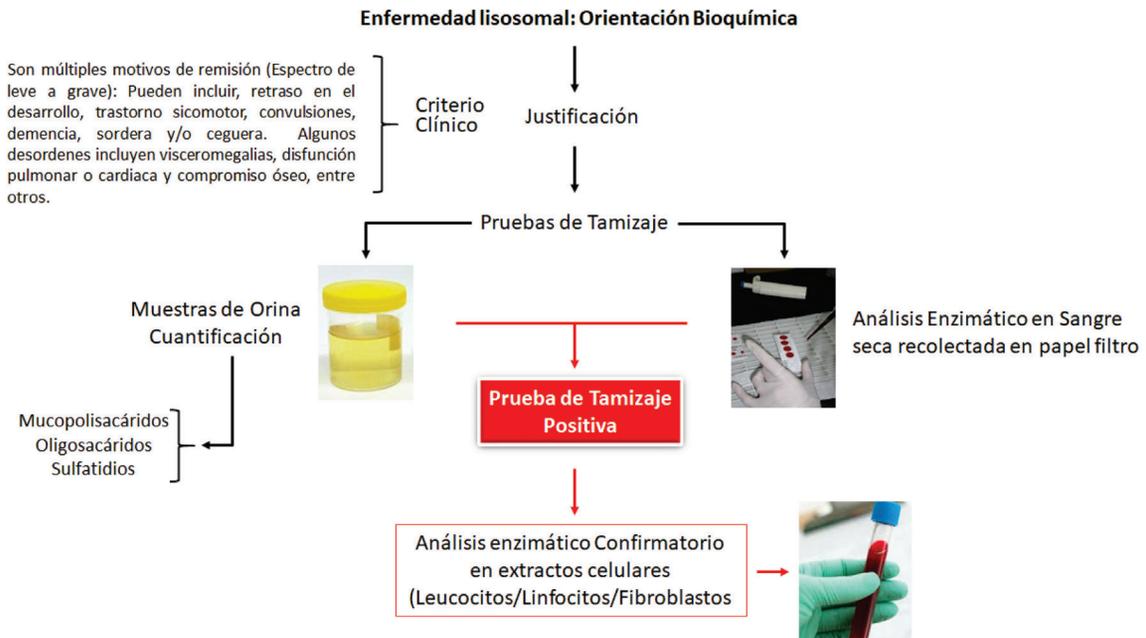
La detección sistemática neonatal evidenciable en países desarrollados, que aportan la información sobre las frecuencias de estos desordenes, no es el patrón en nuestro medio, donde la orientación diagnóstica se realiza bajo criterio clínico, una situación que representa un verdadero reto para el área médica, en razón a que las manifestaciones clínicas dependen del tipo de mutación y de su interacción con factores aún desconocidos, lo que ofrece una amplia heterogeneidad fenotípica que oscila desde presentaciones tempranas o formas infantiles de curso insidioso y catastrófico hasta formas adultas de evolución lenta y atípica (3,13).

Los hallazgos más frecuentes en la consulta médica general y especializada, que son el motivo de

sospecha de enfermedad de depósito lisosomal en Colombia incluyen alteraciones de tipo neurológico, visceromegalias, opacidad corneal y anomalías esqueléticas, que pueden encontrarse en forma aislada o combinada. No obstante, estos hallazgos también pueden ser ocasionados por enfermedades no lisosomales o ser compartidos entre estas, mostrando cuadros clínicos muy similares pero ocasionados por defectos enzimáticos diferentes, dejando en muchos casos el diagnóstico definitivo a estudios bioquímicos especializados que incluyen el análisis de excreción de metabolitos en orina característicos para cada tipo de enfermedad o la valoración de la deficiencia enzimática que se constituye en la prueba diagnóstica definitiva (Figura 2) (14,15).

El formato de tamizaje dirigido (alto riesgo) ha sido la forma de explorar los pacientes con sospecha de enfermedad de depósito lisosomal de Colombia, una práctica que lleva más de dos décadas y que en una primera recapitulación de experiencias (1995-2016) arrojó un total de 32.940 individuos con sospecha de enfermedad lisosomal (LD), 3834 (11,6 %) estudiados con los procesos clásicos que involucran muestras líquidas (orina/suero/sangre total) y 29106 (88,4 %) remitidos a valoración enzimática en sangre seca recolectada en papel filtro (desde 2005), siendo este último protocolo de notable éxito por la facilidad en remisión de las muestras y su estabilidad durante el transporte en razón a no requiere cadena de frío (15,17).

**Figura 2.** Enfoque diagnóstico de la enfermedad lisosomal, bajo orientación de pruebas bioquímicas. El esquema muestra el protocolo de detección de enfermedades lisosomal mediante el tamizaje en población de alto riesgo



Fuente: elaboración propia.

¿Pero qué información dio este tamizaje selectivo sobre la enfermedad de depósito lisosomal en Colombia?

El tamizaje selectivo permitió ofrecer una panorámica general de la enfermedad lisosomal a nivel nacional, ofreciendo 652 casos confirmados (2 %) del total de pacientes estudiados, dejando la evidencia contundente de que estas anomalías metabólicas si existen en el día a día de la práctica clínica y que lamentablemente muchos de estos individuos están falleciendo sin el beneficio del diagnóstico (15,17).

Las alteraciones lisosomales detectadas incluyeron: enfermedad de Fabry (n=47), fucosidosis

(n=2), enfermedad de Gaucher(n=196), gangliosidosis GM1(n=21), enfermedad de Krabbe (n=1), leucodistrofia metacromática (n=12), mucopolipidosis (n=8), mucopolisacaridosis tipo-I (n=27), mucopolisacaridosis tipo-II (n=43), mucopolisacaridosis tipo-III(n=14), mucopolisacaridosis tipo-IVA (n=192), mucopolisacaridosis tipo-IVB (n=2), mucopolisacaridosis tipo-VI (n=40), tipo-VII (n=1), enfermedad de Pompe (n=40), enfermedad de Sandoff (n=2), sialidosis (n=1) y enfermedad de Tay Sachs (n=3). Es importante resaltar el cambio notable en el número de remisiones y pacientes positivos encontrado después de la implementación de los análisis en sangre seca recolectada en papel filtro (Tabla 2).

**Tabla 2.** Resultados del tamizaje selectivo para desordenes del metabolismo lisosomal en Colombia (1995-2016)

Enfermedad detectada	Técnicas clásicas		Sangre seca en papel filtro	
	1995-2004	2005-2016	1995-2004	2005-2016
Enfermedad de Fabry	0	47		
Fucosidosis	0	2		
GM1 Gangliosidosis	4	17		
Enfermedad Gaucher	1	195		
Enfermedad Krabbe	0	1		
Leucodistrofia Metacromática	4	8		
Mucopolipidosis	4	4		
Mucopolisacaridosis (tipo I)	5	22		
Mucopolisacaridosis (tipo II)	0	43		
Mucopolisacaridosis (tipo III)	5	11		
Mucopolisacaridosis (tipo IVA)	0	192		
Mucopolisacaridosis (tipo IVB)	0	2		
Mucopolisacaridosis (tipo VI)	4	40		
Mucopolisacaridosis (tipo VII)	0	1		
Enfermedad Pompe	0	40		
Enfermedad Sandoff	1	2		
Sialidosis	0	1		
Enfermedad Tay-Sachs	2	1		
Total	30	622		

Fuente: tomada de (15-18).

## Conclusiones

El presente manuscrito ofrece un panorama general sobre la enfermedad lisosomal en Colombia y los resultados de más de dos décadas de tamizaje selectivo, desvirtuando en forma tajante la aseveración sobre la inexistencia de estas anomalías en nuestro medio.

Es evidente la ventaja que han ofrecido los estudios en sangre seca recolectada en papel filtro, no solo porque permiten ampliar la cobertura en el tamizaje de estos desordenes, sino porque apoyan en forma indirecta la orientación diagnóstica a otras alteraciones metabólicas de almacenamiento lisosomal. Sin embargo, es importante considerar que son pruebas de selección cuyos resultados

positivos deben ser confirmados con las metodologías de referencia o extractos celulares.

## Referencias

1. Trivedi PC, Bartlett JJ, Pulinilkunnil, T. Lysosomal Biology and Function: Modern View of Cellular Debris Bin. *Cells*. 2020;9(5):1131. <https://doi.org/10.3390/cells9051131>
2. Platt FM, d'Azzo A, Davidson, BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-25.
3. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Annals of translational medicine*. 2018;6(24).
4. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017 may. 25;2(1-2):1-71. doi: 10.3233/TRD-160005.

5. Meikle PJ, Hopwood JJ., Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders JAMA. 1999;281:249-254.
6. Uribe Ardila A. Tamizaje selectivo en Colombia para desordenes del metabolismo lisosomal (Doctoral dissertation, Bogotá-Uniandes), 2013.
7. Hers H. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J. 1963;86:11-16.
8. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. Blochim Biophys Acta 1995;1270:103-36.
9. Furst W, Sandhoff K. Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipids catabolism Biochim Biophys Acta. 1992;1126:1-16.
10. Eskelinen EL, Saftig P. Autophagy: A lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease. Biochim. Biophys. Acta. 2009;1793:664-673.
11. Reuser A, Kroos M, Visser W, Willemsen R. Lysosomal storage diseases: cellular pathology, clinical and genetic heterogeneity, therapy. Ann Biol em. 1994;52:721-8.
12. Wenger D, Coppola S, Liu S. Insight into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. Arch Neurol. 2003;60:322-8.
13. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7.<sup>a</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
14. Mokhtariye A, Hagh-Nazari L, Varasteh AR, Keyfi F. Diagnostic methods for Lysosomal Storage Disease. Reports of biochemistry & molecular biology. 2019; 7(2):119-128.
15. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. JIMD reports. 2013;11:107-116. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_229](https://doi.org/10.1007/8904_2013_229).
16. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. PMID: 21290683.
17. Uribe A, Ayala A. Selective Screening of 32.940 Colombian Patients for the Detection of Lysosomal Metabolic Disorders: Memories of 22 Years of Research (1995-2016). Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. (Abstracts presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - ICIEM 2017). 5:340. Abstract: n.º 757. 2017 sep. 3. DOI: <https://doi.org/10.1177/2326409817722292>.
18. Avrobio. Lysosomal Disorders. [en línea]. Disponible en: <https://www.avrobio.com/patients-families/lysosomal-storage-disorders>.

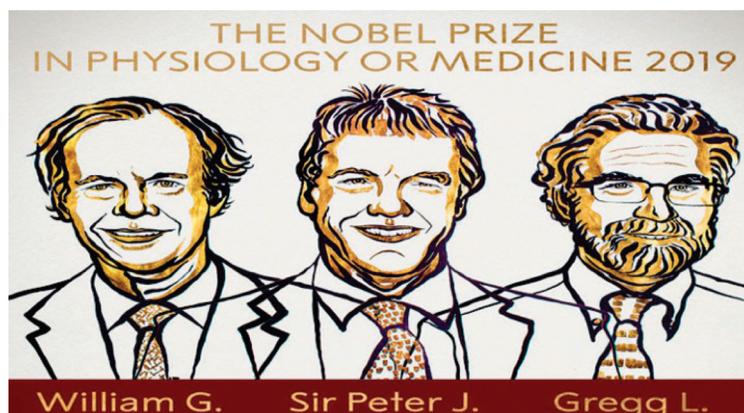




## Premio nobel

# “La adaptación de la vida”

Natalia Sánchez Santamaría<sup>a</sup>



Premio Nobel de Medicina del 2019, otorgado a tres científicos: William Kaelin, Peter Ratcliffe y Gregg Semenza, por haber realizado un descubrimiento muy útil para combatir el cáncer, la anemia y otras enfermedades, sobre “cómo las células perciben y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno”

Desde tiempo atrás se sabe que el oxígeno es fundamental para la vida. ¿Pero cómo hacen las células para adaptarse a los cambios en los niveles de oxígeno? Estos investigadores lo descubrieron. Pero ¿quiénes son?

William G. Kaelin Jr. nació en 1957 en Nueva York. Se doctoró en la Universidad de Duke, Durham, y se especializó en Medicina Interna y Oncología en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, y en el Instituto del Cáncer Dana-Farber, Boston. Años más tarde estableció su propio laboratorio de investigación en este mismo instituto y se convirtió en profesor titular en la Harvard Escuela de Medicina en 2002. Además, es investigador en el Instituto Médico Howard Hughes desde 1998.

---

<sup>a</sup> Estudiante Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

Peter J. Ratcliffe nació en 1954 en Lancashire, Reino Unido. Estudió Medicina en Gonville y Caius College en la Universidad de Cambridge y se especializó en Nefrología en Oxford. Estableció un grupo de investigación independiente en la Universidad de Oxford, y se convirtió en profesor titular en 1996. Además, es director de Investigación Clínica en el Francis Crick Instituto de Londres, director del Instituto Target Discovery en Oxford y miembro del Instituto Ludwig de Investigación sobre Cáncer.

Gregg L. Semenza nació en 1956 en Nueva York. Se licenció en Biología en la Universidad de Harvard, Bostón, se doctoró en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, en 1984, y se especializó en Pediatría en la Universidad de Duke, Durham. Su trabajo postdoctoral lo desarrolló en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, donde también estableció un grupo de investigación independiente. Se convirtió en profesor titular en la Universidad Johns Hopkins en 1999 y, desde 2003, es director del programa de Investigación Vascular en el Johns Instituto Hopkins de Ingeniería Celular.

La importancia de una oxigenación adecuada ha sido reconocida por más de 200 años, el hecho de cómo las células y los tejidos son capaces para controlar y responder a los niveles de oxígeno, había permanecido olvidado hasta finales del siglo xx. Durante la evolución, se desarrollaron mecanismos para garantizar un suministro suficiente de oxígeno a los tejidos y las células. El comité Nobel lo reconoce en el 2019 con el premio de Fisiología o Medicina. No es la primera vez que lo hace; en 1931 el mismo premio fue otorgado a Otto Warburg por descubrir que el uso de oxígeno por la célula es un proceso enzimático, donde un orgánulo --la mitocondria-- ocupa un lugar central. También en 1938 reconocieron a Corneille Heymans por demostrar cómo una estructura tisular, el cuerpo carotídeo, actúa como un sensor del oxígeno de la sangre y coordina con el sistema nervioso una respuesta ante cambios en la abundancia de este gas vital, muestran cómo la detección de oxígeno en la sangre a través del cuerpo carotídeo controla nuestra frecuencia respiratoria al comunicarse directamente con el cerebro, y esta detección de oxígeno,

a su vez, es fundamental para una gran cantidad de enfermedades.

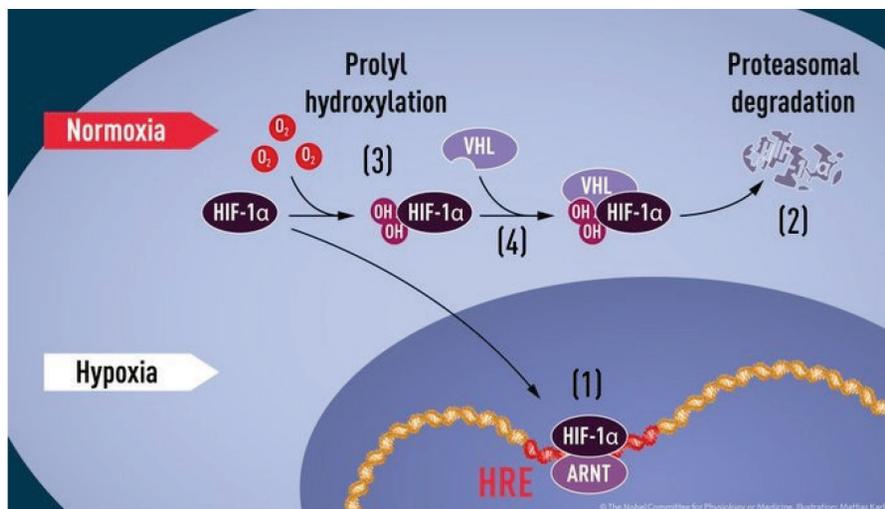
Con base en descubrimientos anteriores, los galardonados revelan los mecanismos moleculares que subyacen en la forma en que las células se adaptan a las variaciones en el suministro de oxígeno. Además de la rápida adaptación controlada por el cuerpo carotídeo a niveles bajos de oxígeno (hipoxia), existen otras adaptaciones fisiológicas fundamentales. Una respuesta fisiológica clave a la hipoxia es el aumento de los niveles de la hormona Eritropoyetina (EPO), que conduce a una mayor producción de glóbulos rojos (eritropoyesis). La importancia del control hormonal de la eritropoyesis ya se conocía a principios del siglo xx, pero seguía siendo un misterio de cómo esta podría ser controlado por el oxígeno (O<sub>2</sub>).

Gregg Semenza estudió el gen EPO y cómo se regula de acuerdo a la variación de los niveles de oxígeno. Esto lo logró mediante el uso de ratones genéticamente modificados, se demostró que los segmentos de ADN específicos ubicados junto al gen EPO median la respuesta a la hipoxia y, para que se active el gen de la EPO, hay unas regiones de ADN situadas delante de dicho gen, que funcionan como interruptores para darle al “on” cuando el oxígeno disminuye durante la hipoxia. Así, mientras el cuerpo carotídeo actuaría como sensor tisular a modo de palanca general, este mecanismo sería el interruptor del centro de mando celular, junto con la investigación del Sir Peter Ratcliffe, quien estudió en la regulación del gen EPO dependiente de O<sub>2</sub>.

Ambos grupos de investigación encontraron que el mecanismo de detección de oxígeno estaba presente en prácticamente todos los tejidos y no sólo en las células renales donde normalmente se produce, la EPO. Estos fueron hallazgos importantes que mostraron que el mecanismo era general y funcional en muchos tipos de células diferentes. Por esta razón, Semenza deseaba identificar los componentes celulares que median esta respuesta. En células de hígado cultivadas, descubrió un complejo de proteínas que se une al segmento de ADN identificado de una manera dependiente del oxígeno. Llamó a este complejo el *factor inducible por hipoxia* (HIF).

Desde ahí comenzaron grandes esfuerzos para purificar el complejo HIF y, en 1995, Semenza pudo publicar algunos de sus hallazgos clave, incluida la identificación de los genes que codifican HIF. Se descubrió que HIF constaba de dos proteínas de unión a ADN diferentes, los denominados factores de transcripción, ahora denominados HIF-1 $\alpha$  y ARNT. Con este descubrimiento, los investigadores podrían comenzar a resolver el rompecabezas, permitiéndoles comprender qué componentes adicionales estaban involucrados y cómo funcionan. HIF1 $\alpha$  está activado durante la hipoxia y tiene una vida corta, ya que se degrada y desaparece cuando los niveles de oxígeno vuelven a la normalidad. Lo que hace HIF es unirse al ADN, mediante sus versiones HIF1 $\alpha$  (sensible a oxígeno) y ARNT (o HIF1 $\beta$ , identificada con anterioridad e insensible a oxígeno), que ejercen como factores de transcripción. Como su nombre indica, estos factores transcriben el código genético para sintetizar proteínas como EPO, que permiten a las células y tejidos adaptarse y recobrar su homeostasis tras la hipoxia. Semenza identificaría más tarde a FIH-1 (Factor de inhibición de HIF1), que impediría la actividad transcripcional de HIF1 $\alpha$ .

En paralelo, William Kaelin estudiaba el gen supresor de tumores VHL, cuya deficiencia es causante de la enfermedad de von Hippel-Lindau (enfermedad de VHL); esta enfermedad genética conduce a un riesgo dramáticamente mayor de ciertos tipos de cáncer en familias con mutaciones de VHL heredadas. Kaelin demostró que el gen VHL codifica una proteína que previene la aparición de cáncer. Kaelin, además, demostró que las células cancerosas que carecen de un gen VHL funcional expresan niveles anormalmente altos de genes regulados por hipoxia; pero que, cuando el gen VHL se reintrodujo en las células cancerosas, se restablecieron los niveles normales. A esta línea abierta por Kaelin sobre VHL, se une en paralelo Ratcliffe para aportar las pruebas de la interacción física entre VHL y HIF1 $\alpha$ . Como demostrarían Ratcliffe y Kaelin en varios artículos en 2001, dos aminoácidos de HIF1 $\alpha$  se modifican (hidroxilan) mediante ciertas enzimas cuando los niveles de oxígeno son normales. Relevante es que, eliminando HIF1 $\alpha$  y genes de respuesta a hipoxia, VHL previene la capacidad proliferativa celular en cáncer.



Estos hallazgos son importantes ya que se conoce más a fondo sobre cómo los diferentes niveles de oxígeno regulan algunos procesos fisiológicos fundamentales, cómo la respuesta a oxígeno determina el metabolismo e inmunidad celular, la

respuesta muscular a ejercicio intenso, la producción de glóbulos rojos, la formación de la placenta o de vasos sanguíneos para oxigenar tejidos. Y que, al contrario, la actividad desregulada de HIF, EPO u otros factores de respuesta a hipoxia puede

promover el desarrollo de cáncer o agravar patologías como la anemia o enfermedades renales que cursan con baja producción de EPO.

Para hacerles frente, se buscan moduladores farmacológicos directos de HIF u otros relacionados con la hipoxia, como inhibidores de HIF1 $\alpha$  y de su pariente molecular HIF2 $\alpha$  (o EPAS1), que están siendo testados actualmente en fase clínica para el tratamiento de pacientes con cáncer. También existen moduladores indirectos, que inhiben las enzimas que modifican HIF, y que ya ha dado

lugar a un compuesto (roxadustat) para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. En definitiva, los mecanismos que controlan la respiración y la hipoxia han hecho que Semenza, Ratcliff y Kaelin sean no solo parte de la historia y del Nobel, sino actores clave en la generación de un conocimiento crucial para la medicina: el desentrañar cómo respondemos al oxígeno y cómo se puede modular esta respuesta para prevenir un amplio abanico de enfermedades hoy incurables.



## Respuesta paciente imaginario

1. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico que le da a este paciente?

Se trata de un paciente que consulta por cuadro de fiebre subjetiva y dolor abdominal especialmente ubicado en hipocondrio derecho; podemos enfocarlo desde el síndrome febril agudo que se caracteriza por inicio repentino de fiebre de al menos 7 días de evolución, que a su vez se agrupa en el rango de edades entre los 5 y 65 años. Posteriormente puede realizarse un enfoque sindrómico de acuerdo a los síntomas más representativos: ¿si presenta exantema? ¿Hemorragia? ¿Síntomas respiratorios? ¿Ictericia? ¿Adenopatías? O, ¿es un cuadro inespecífico? Teniendo en cuenta los antecedentes exposicionales de trabajo en plantaciones de cultivo, se puede enfocar desde el síndrome ictero-hemorrágico.

2. ¿Qué causas pueden desencadenar este cuadro clínico?

Siendo Colombia un país endémico para diferentes enfermedades infectocontagiosas de interés en salud pública, se hace necesario orientar el diagnóstico. Entre las entidades que causan síndrome febril agudo se encuentran malaria, dengue, leptospira, hepatitis A, B o C, entre otras.

3. ¿Qué datos de la enfermedad actual y de los paraclínicos pueden orientarlo a hacer un diagnóstico más preciso?

La presencia de fiebre asociada con dolor abdominal de especial localización en hipocondrio derecho es un síntoma muy generalizado. Sin embargo, al examinarlo y notar tinte icterico mucocutáneo, uroanálisis con proteinuria y bilirrubinuria, estos hallazgos permiten enfocarse en el síndrome icterico, el cual abarca cualquier síndrome de obstrucción biliar o inflamación parénquima hepático. Esto último lo podemos evidenciar en los paraclínicos con elevación de bilirrubina a expensas de la directa, aumento de fosfatasa alcalina y de enzimas hepáticas.

---

a Estudiante Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

- Principales etiologías del síndrome ictero-hemorrágico:

Malaria Fiebre amarilla Leptospirosis Dengue Hepatitis A Rickettsiosis
---

Todos estos síntomas y resultados de laboratorio asociado al antecedente ocupacional de tratarse de un trabajador de plantaciones de cultivo se pueden pensar como etiología en leptospirosis, la cual cursa con una etapa aguda inespecífica de fiebre (de 3-7 días) y posterior paso a la fase grave (síndrome de Weil), con afectación o falla multiorgánica, como se observa en este paciente, lesión renal aguda (siendo el riñón uno de los principales órganos diana), disfunción hepática, ictericia.

4. ¿Qué métodos diagnósticos usaría?

Ante un paciente con signos o síntomas compatibles con el caso sospechoso, debe ser confirmado por alguno de los siguientes criterios de laboratorio:

- Microaglutinación (MAT): prueba de oro, requiere 2 muestras pareadas con un intervalo de 15 días entre cada toma.
- ELISA (tamizaje) IGM (durante la 1.<sup>a</sup> semana): Detecta Acs género específicos. Se deben tomar 2 muestras pareadas con un intervalo de 15 días entre cada toma. La primera muestra durante la fase aguda (el inicio de los síntomas) y la segunda se toma en la fase de convaleciente. Si alguno de los dos resultados da positivo, debe confirmarse por MAT.

La positividad se representa de acuerdo con medición de títulos de anticuerpos: primera muestra aislada > 1:400 y la muestra pareada con incremento en 4 veces el título.

Al paciente fueron tomadas IGM para leptospira con títulos 1:500 y la segunda muestra 1:400, siendo un caso confirmado.

5. ¿Cuál es el principal manejo de esta patología?

Se debe iniciar con medidas de soporte (hemodinámico, renal, ventilatorio), compensación de desequilibrios electrolíticos y ácido base (para ello es necesario tomar electrolitos y gases arteriales), además de radiografía de tórax, ya que el pulmón es otro de los órganos diana de la leptospira, siendo el síndrome pulmonar hemorrágico el causante del 25-50 % de mortalidad.

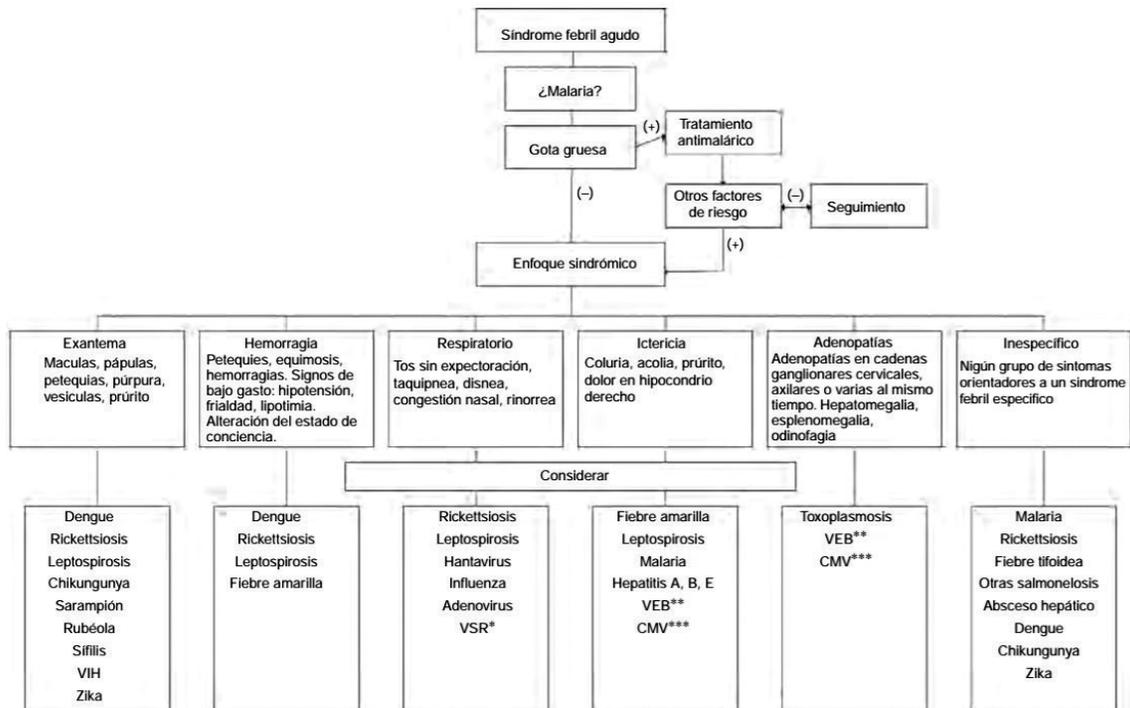
Antibiótico terapia temprana:

- Leptospirosis leve: (tratamiento vía oral)
  - Doxiciclina 100 mg, 2 dosis.
  - Ampicilina 500-750 mg cada 6 horas.
  - Amoxicilina 500 mg cada 6 horas.
- Leptospirosis moderada a severa:
  - Penicilina 1,5 UI IV cada 6 horas.
  - Ceftriaxona 1 gr IV día.
  - Ampicilina 0,5-1 gr IV cada 6 horas.

Se debe tener en cuenta que esta es una entidad de notificación obligatoria al SIVIGILA, además debe realizarse quimioprofilaxis para aquellas personas que vivan o permanezcan zonas y trabajos de riesgo (personal militar, campesinos cultivadores, practicantes de deportes de aventura, brigadistas y otros):

- Doxiciclina: 200 mg vía oral, una vez por semana (durante el tiempo de exposición 2-3 semanas).

**Gráfico 1.** Algoritmo del enfoque del síndrome febril agudo



Fuente: tomado de (1).

**Gráfico 2.** Presentación, respuesta inmunológica en la línea de tiempo de la leptospirosis

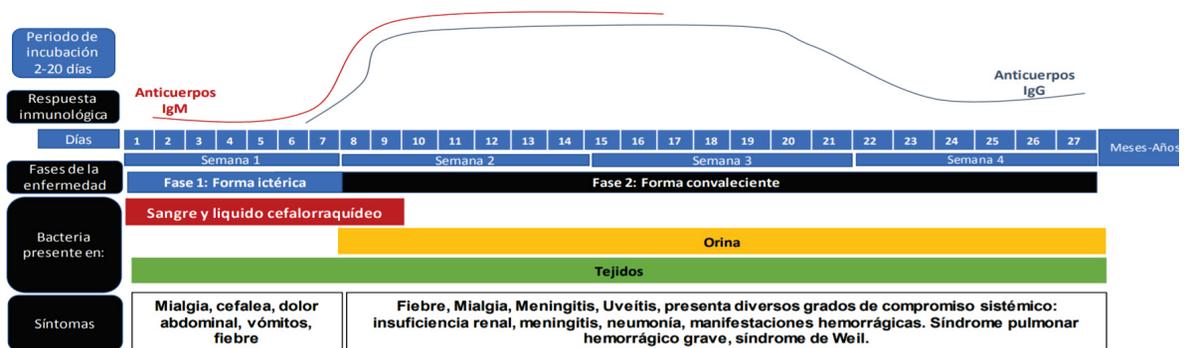


Figura modificada de Levett, P. N. *Leptospira* and *Leptospirosis*. 387, (2015).

## Referencias

1. Cortés, Romero, Aguirre, Pinzón, Cuervo. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio*. 2016;98:2-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.11.005>
2. Instituto Nacional de Salud. Guía Para La Vigilancia Por Laboratorio Del *Leptospira* spp, 2017.





## Formato de registro de artículos sometidos a publicación en *Semilleros Med*.

Certificación de autores y autorización a *Semilleros Med* para editar, publicar, distribuir copiar y reproducir en diferentes medios el manuscrito intitulado:

“ \_\_\_\_\_ ”

Nosotros, identificados como aparece al lado de nuestro nombre respectivo:

Nombre	Documento de identidad	Código	Correo electrónico
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Certificamos que el trabajo que presentamos a *Semilleros Med* para su revisión y concurso de publicación, es legítimo en su totalidad, no es plagio en ninguna de sus formas (imágenes usadas sin previa autorización, *copy/paste*, robo de ideas, etc.), que las referencias citadas en el documento son reales, que no ha sido publicado en otra revista y **que fue realizado y revisado bajo la asesoría del Dr. (Dra.), \_\_\_\_\_**, **que se compromete a realizar las revisiones sugeridas por los evaluadores en un término máximo de 5 días.**

Marque con una (X) si el artículo es:

Artículo original: \_\_\_\_\_ Artículo de revisión: \_\_\_\_\_ Reporte de caso: \_\_\_\_\_

Declaramos, además, que aceptamos las condiciones que la revista *Semileros Med* impone para el manejo de los trabajos, bajo sus reglamentos internos de edición y publicación. Somos conscientes de que, al registrar este trabajo, estamos cediendo sus derechos de publicación a *Semilleros Med* y a su ente regulador *Revista Med*.

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_