

SEMILLEROS MED



**Revista de la Facultad de Medicina
Universidad Militar Nueva Granada
Volumen 12-núm. 1, agosto del 2018**

DIRECTOR

CO (RA) MD. Jorge Enrique Luque Suárez
Decano de la Facultad de Medicina

COORDINADORA DE EDICIÓN

Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.
Docente de Ciencias Básicas Médicas

EDITORIA

Laura Alejandra Roa Culma
Estudiante de la Facultad de Medicina

COEDITORIA

Natalia Sánchez Santamaría
Estudiante de la Facultad de Medicina

COMITÉ EDITORIAL

Wilson Bautista Molano MD, Ph. D.
Jesús Alfredo Uribe Ardila, Ph. D.
Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.
Sandra Rodríguez Martín, Ph. D.

**GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN
ESTUDIANTES UMNG-MEDICINA**

Juan David Infante Montoya
Gineth Alejandra Mendieta
Miguel Camilo Duarte
Alejandra Blanco Acuña
William Yesid Jiménez Albarracín
Justinne Alejandra Patino Duque
María Paula Vargas Osorio
Camila Lancheros Garzón
Paula Andrea Noguera Chaparro
Miller Andrés Martínez
Natalia Sánchez Santamaría
Zulma Alejandra Lozano Sánchez
Andrés Felipe David Ibarra
Adriana Díaz Ortega
Ana María García
Daniela Valentina Combariza

COMITÉ CIENTÍFICO

Iván A. Méndez Rodríguez M. Sc.
Vicedecano de la Facultad de Medicina

Jesús Alfredo Uribe Ardila, Ph. D.
Docente de Ciencias Básicas Médicas

Diana P. Pachón Barinas, M. Sc.
Docente de Ciencias Básicas Médicas

Sandra Rodríguez Martín, PhD.
Docente de Ciencias Básicas Médicas

Paul Rainer Gis, MD.
Egresado de la Facultad de Medicina

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

Omar Javier Calixto, MD.
Egresado de la Facultad de Medicina

Hebert James Bernal Castro, MD.
Egresado de la Facultad de Medicina

Briyit Marcela García Rodríguez, MD.
Egresada de la Facultad de Medicina

María Bernarda Iriarte Durán
Egresada de la Facultad de Medicina

Esteban Rodríguez Estupiñán
Egresado de la Facultad de Medicina

DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD

BG. (RA) Hugo Rodríguez Durán
Rector

MG. (RA) Jairo Alfonso Aponte Prieto
Vicerrector general

CN. (RA) Rafael Antonio Tovar Mondragón
Vicerrector administrativo

Dra. Yanneth Méndez Martín
Vicerrectora académica

Ing. Hilda Marcela Iregui Guerrero
Vicerrectora de investigaciones

Co. MD. (RA) Jorge Enrique Luque Suárez
Decano de la Facultad de Medicina

Reconocimiento ad honorem

A los estudiantes de la Facultad de Medicina, que colaboraron en la edición de la revista *Semilleros Med*, 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
Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada
Transversal 3 N° 49-00 Bogotá, D.C., Colombia–Teléfono: 640 9420 Ext.: 2046

En esta dirección electrónica encontrará todos los volúmenes de *Semilleros Med*
<http://www.umng.edu.co/revista-semillero>

CONTENIDO

EDITORIAL

PARAÍOSOS DE AGUA

Beatriz Pescador Vargas, M. Sc. 5

GUÍA PARA LOS AUTORES 9

ARTÍCULOS ORIGINALES

1. INFLUENCIA DE LOS ESTILOS Y ESTRATEGIAS DE APRENDIZAJE EN EL DESEMPEÑO ACADÉMICO DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Camilo Rojas, Pablo A. Gama Ch., Manuel J. López P., Julián D. Peña B., Natalia A. Pineda Q., Andrés F. Rentería A., Nicolás A. Restrepo R., Santiago Salas M., Lenny V. Sánchez C., Tatiana Silva A. 15

2. CORRELACIÓN DE COMPONENTES DEL CORDÓN UMBILICAL CON EL PESO FETAL

Maritza Pérez Mayorga, MD, Vicente José Carmona Pertus, Karen Viviana Coronado Castiblanco, Laura Juliana Giraldo Gallo, Mateo Mauricio Useche Cortés 30

REPORTE DE CASO

3. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA DEL CA 19-9 EN ENFERMEDAD PANCREATOBILIAR BENIGNA Y MALIGNA: REPORTE DE DOS CASOS

Karen Sofía Corredor López, Daniela Fernanda Cruz Gómez, María Camila Cuéllar Manrique 34

4. VÓLVULO CECAL SECUNDARIO A TORSIÓN DE TUMOR OVÁRICO QUÍSTICO. REPORTE DE CASO

Dinael Mauricio García Sissa, Jency Fernanda Pedraza Chaparro, Juan Sebastián Montealegre Claros 40

ARTICULOS DE REVISIÓN

5. INMUNOPATOGENIA DEL VIH

Daniel Felipe Plaza Martínez, Diana Pachón Barinas 46

6. PAPEL DEL SISTEMA DUFFY ASOCIADO A LA RESISTENCIA POR *PLASMODIUM VIVAX*

Jenny Carolina Moncayo Martínez, Paula Valentina Palacino Domínguez, Sandra Liliana Rodríguez Martín, Ph. D. 52

7. PANCREATITIS AGUDA NECROTIZANTE. REVISIÓN DE MANEJO QUIRÚRGICO

Karen Sofía Corredor, Raúl David Delgado, Erwin Rodríguez García 60

8. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II CON ANTECEDENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)?

María C. Amaya B., Angy P. Cabrera T., Juan F. García G., María C. Herrera B., Daniel S. Perdomo P., Daniela Rodríguez E., John A. Rodríguez M., Catherine R. Galvis A. 70

9. FENOTIPO BOMBAY Y PARA-BOMBAY ¿ASOCIADO A ENFERMEDAD?

Luisa Bolaños G., Erika Panqueva P., Sandra Rodríguez M. Ph. D. 81

10. EFECTO TERAPÉUTICO Y NEUROPROTECTOR DE LA CAFEÍNA EN ETAPAS TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON <i>Catherine Galvis, Nicolás Blanco C., Juan Castañeda M., Nathalia Jiménez M., Jenny Moncayo M., Paula Palacino D., David Torres C.</i>	89
11. PRESENTACIÓN DE LA DISOCIACIÓN ALBUMINOCITOLÓGICA SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE GUILLAIN – BARRÉ <i>Stefanie Reyes Villa, María Paula Puerto Rincón, Sandra Liliana Rodríguez Martín Ph. D.</i>	96

ENTORNO

<i>PACIENTE IMAGINARIO</i>	
1. ESTRATEGIA BASADA EN LA EVIDENCIA ACTUAL PARA EL PICO EPIDEMIOLÓGICO DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO <i>Juan Sebastián Montealegre Claros</i>	102
2. SÍNDROME DE HIPERGLICINEMIA CETÓSICA UNA BREVE ORIENTACIÓN BIOQUÍMICA A LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS <i>Alfredo Uribe Ardila Ph. D.</i>	105
3. PREMIO NOBEL DE MEDICINA UNA EXPERIENCIA PARA CONTAR VIDA Y OBRA DE JOHN BERTRAND GURDON <i>Justinne Alejandra Patiño Duque</i>	111
4. RESPUESTA PACIENTE IMAGINARIO <i>Juan Sebastián Montealegre Claros</i>	114

FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS SOMETIDOS A PUBLICACIÓN EN SEMILLEROS MED	116
---	------------

EDITORIAL

PARAÍOS DE AGUA

Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.

*Magíster en Biología. Docente asociada de la Facultad de Medicina.
Universidad Militar Nueva Granada*

El agua es un derecho humano. Así lo ha defendido en varias ocasiones el papa Francisco: “El derecho al agua es determinante para la sobrevivencia de las personas y decide el futuro de la humanidad”.

El agua es uno de los compuestos químicos cuyas propiedades han posibilitado el desarrollo de la vida en nuestro planeta. Sus propiedades especiales, tales como el calor específico, el calor de vaporización, su conductividad eléctrica, el calor de fusión, la tensión superficial, la viscosidad, las variaciones en su densidad, su capacidad como disolvente universal, su capacidad para participar en las distintas reacciones químicas y su carácter anfótero, hacen que el agua esté presente en casi todos los procesos, participando o posibilitando que ellos se produzcan. No en vano nuestro cuerpo está en dos tercios aproximadamente compuesto por agua y se nos dificulta la vida después de 3 o 4 días sin beberla. Mucho hemos aprendido del agua y su comportamiento, desde Lewis (1923) y su teoría de los enlaces covalentes hasta nuestros días, sin embargo, no cabe duda de que existe una infinidad de cosas por aprender.

Las civilizaciones se fueron asentando y desarrollando en aquellos lugares en donde el agua fluía con abundancia relativa. A medida que las sociedades se fueron haciendo más complejas, sus conocimientos sirvieron para el manejo de los recursos naturales y el agua fue conducida a aquellos lugares donde se requería (y nos maravillamos hasta hoy con los acueductos desplegados por Europa por el Imperio romano, los canales y terrazas de cultivos del Imperio inca, los acueductos aztecas construidos en la época de Moctezuma, entre otros). El agua es un compuesto que gracias a sus propiedades ha posibilitado la vida, ha conformado el paisaje y ha moldeado las civilizaciones en la faz de la Tierra. No todas las regiones tienen la misma disponibilidad y su escasez relativa; junto con el

cambio climático está generando conflictos entre pueblos y actividades económicas y medioambientales.

El 97% del agua disponible en la Tierra es salada. De ese 3% que es dulce, un 30% se halla en depósitos subterráneos, el 70% está congelada en los casquetes polares, otros glaciares del planeta (el más grande es el Himalaya), y el permafrost de las tundras de Canadá, Siberia, Alaska y Noruega. Apenas un 0,3% está en aguas superficiales (ríos, lagunas y otros humedales), en la atmósfera y en el organismo de las plantas y los animales. El 78% del agua que se precipita en forma de lluvias, granizo o nieve cae a los océanos. Del 22% restante que cae en tierra firme, el 8% regresa al mar por los ríos y corrientes subterráneas que desembocan en él. Las aguas se distribuyen a lo largo y ancho del planeta en forma desigual y junto con otras variables como la temperatura y la altitud, generan distintas zonas ecológicas que van desde desiertos hasta zonas de bosques húmedos y casquetes polares. Se calcula que del total de agua dulce de la Tierra solo el 1% es apta para el consumo humano. Aunque en apariencia la Tierra está llena de agua, los seres vivos, que en su mayoría están compuestos de agua, disponen de apenas un total del 0,75% del agua dulce en el planeta para sobrevivir.

Solo nueve países tienen el 60% de este recurso; por estar ubicada en el trópico equinoccial, en la franja de convergencia intertropical, que es la región donde cae la mitad de la lluvia de todo el planeta, Colombia es uno de esos países privilegiados. En este cinturón, alrededor de la línea ecuatorial, se encuentran las principales selvas húmedas de la Tierra: la Amazonía, las selvas del Chocó,

las de África Ecuatorial, Malasia, Indonesia y Nueva Guinea. Según *The Economist*, de esos nueve, solo Brasil, Colombia, Congo e Indonesia la tienen en abundancia. La accidentada y compleja topografía del país también contribuye a que abunden las lluvias. Las grandes masas de humedad que los vientos arrastran desde los océanos, quedan atrapadas en las cordilleras. De hecho, si Colombia utiliza de manera eficiente y sostenible todo su potencial, en los años venideros podrá transformarse en un gran exportador de energía eléctrica. Muchos de los países vecinos solo pueden generarla a través de la combustión de carbón y derivados del petróleo, que producen gases de efecto invernadero.

Hasta finales de los años noventa, Colombia era el cuarto país con mayor cantidad de agua dulce disponible por habitante del mundo. Pero en los últimos tiempos, el crecimiento de la población y la degradación de algunos de sus ecosistemas estratégicos para la regulación del agua bajaron a Colombia al puesto 24. Aunque cualquiera de las dos posiciones deja a Colombia en un lugar de privilegio, estas no retratan de manera correcta la situación. La disponibilidad de agua en Colombia es muy desigual. Los mayores volúmenes se encuentran en la Orinoquía, la Amazonía y el andén Pacífico, las regiones más despobladas del país. En cambio, en las regiones Andina y Caribe, donde vive la mayor parte de los colombianos, apenas se encuentra el 25% del total de agua disponible. Lo que se agota, entonces, no es el agua, sino la calidad y la disponibilidad de las aguas aptas para el consumo humano. El agua subterránea es la principal fuente de agua potable para la mitad de la población mundial. Es importante que los países en desarrollo puedan proteger y optimizar los recursos de agua subterránea que tengan, por limitados que estos sean. El agua subterránea que ha resultado contaminada a consecuencia de actividades relacionadas con el uso de la tierra afecta a la salud pública y al medio ambiente. La industria es la mayor fuente de contaminación del agua en los países en desarrollo.

En Colombia, el agua se ha convertido en un problema apremiante para cada vez más habitantes. La distribución desigual explica por qué, en una de las principales potencias hídricas del planeta, 21 millones de colombianos viven en zonas donde existe algún tipo de dificultad en el suministro, tal como lo señala un informe de la Defensoría del Pueblo. Así mismo, el manejo inadecuado de ríos, lagos, ciénagas y humedales también atenta contra la biodiversidad y la productividad pesquera. Esta se ve afectada en gran medida por la contaminación de las aguas, la deforestación, el taponamiento de ca-

ños, la desecación de ciénagas y la construcción de embalses que interrumpen los ciclos reproductivos de muchas especies.

Nunca olvidemos...

El agua es un elemento de la naturaleza, integrante de los ecosistemas naturales, fundamental para el sostenimiento y la reproducción de la vida en el planeta ya que constituye un factor indispensable para el desarrollo de los procesos biológicos que la hacen posible. También, el tramo de un curso fluvial donde, por causa de un fuerte desnivel del cauce, el agua cae verticalmente por efecto de la gravedad. Las caídas de agua o cataratas, se consideran uno de los fenómenos más bellos de la naturaleza y algunas se utilizan para generar energía hidroeléctrica, la cual a su vez proporciona casi un quinto de la electricidad de todo el mundo.

Nunca olvidemos que el agua es el fundamento de la vida: un recurso crucial para la humanidad y para el resto de los seres vivos. Todos la necesitamos, y no solo para beber. Nuestros ríos y lagos, nuestras aguas costeras, marítimas y subterráneas, constituyen recursos valiosos que es preciso proteger. La sociedad recurre al agua para generar y mantener el crecimiento económico y la prosperidad, a través de actividades tales como la agricultura, la pesca comercial, la producción de energía, la industria, el transporte y el turismo. Es un elemento importante a la hora de decidir dónde establecerse y cómo utilizar los terrenos. También puede ser fuente de conflictos geopolíticos, en particular, cuando escasea. Nuestro propio bienestar exige no solo un agua potable limpia, sino también agua limpia para la higiene y el saneamiento. También, el agua se utiliza en actividades recreativas tales como el baño, la pesca o el mero disfrute de la belleza natural de costas, ríos y lagos.

La degradación del medio ambiente y la falta de agua limpia plantean retos fundamentales para el desarrollo sostenible. Los avances socioeconómicos no pueden sostenerse si no hay aire limpio para respirar, agua salubre para beber, suelos sanos para la producción agropecuaria y un medio ambiente limpio y estable en el que se sustente el trabajo y la vida.

Los glaciares, páramos y bosques de niebla, “paraísos de agua”, la guardan y regulan su suministro desde las altas montañas hacia los valles y las costas. Las aguas que llegan a los glaciares quedan atrapadas en el hielo y

se derriten lentamente. Más abajo, en los páramos, las turberas de musgos almacenan los excedentes de agua que reciben en las temporadas de lluvia y de agua. Varias de las especies vegetales de los páramos están adaptadas para conservar volúmenes de agua muy superiores a su propio peso. Eso significa que en las épocas de menor lluvia las fuentes de agua reciben los excedentes que se almacenaron en los páramos. Debajo del páramo

comienzan los distintos tipos de bosques andinos, que van de los 3.200 metros de altitud hasta los piedemontes de selvas, llanuras y valles interandinos. Estos bosques cumplen una función fundamental de regular el ciclo del agua.

El agua es la fuerza motriz de toda la naturaleza.

EDITOR'S NOTE

WATER PARADISES

The chemical properties of water have allowed the development of life on Earth. Its special characteristics such as specific heat, vaporization heat, fusion heat, electric conductivity, surface tension, viscosity, density variations and dissolving capacity play different roles in many chemical processes we take part in or make possible. Actually, our body is composed of about two-thirds of water and it becomes difficult to stay alive for three or four days without it. We have learned a lot about water and its behavior, starting from Lewis (1923) and his theory of covalent bonding which is valid to date. However, there's no doubt that a vast number of things are still to be learned.

Civilizations settled and started to grow in those places where water flowed abundantly. As societies became more complex, their knowledge turned out to be useful for the management of natural resources; thus, water was diverted to the places that needed it (which is why we marvel at the aqueducts of the Roman Empire in Europe, the canals and terraces made by the Inca Empire, the Aztec's aqueducts built at Montezuma's times, etc.). The properties of water were essential to life, have formed various landscapes, and have helped in the evolution of different civilizations on Earth for a long time. Nevertheless, the availability and relative shortage of water is not common to all the regions in the planet; added to this, climate change represents a conflicting issue between communities and their economic and environmental activities.

Ninety-seven percent of water on Earth is sea water. Of the remaining three percent, 30 percent is underground

water and 70 percent is frozen in polar ice caps, other glaciers in the planet (the Himalayan being the largest one), and the permafrost in the Canadian, Siberian, Alaskan and Norwegian tundras. Barely 0.3 percent is on surface water sources (rivers, lakes and wetlands), in the atmosphere and inside animals and plants. Seventy-eight percent of water becomes rain, ice and snow, and falls into the ocean. Of the remaining 22 percent that falls into land, eight percent returns to the ocean by rivers and underground watercourses.

Furthermore, water is not equally distributed across the Earth, which, coupled with some factors such as temperature and altitude, contributes to the creation of different ecosystems such as deserts, wetlands, rainforests and polar ice caps. It is calculated that, of the total of freshwater, just one percent is suitable for human consumption. Although it seems that Earth is full of water, living beings which are practically composed of water have got just 0.75 percent of freshwater available to survive.

Only nine countries have 60 percent of this resource. Thanks to its location in the equinoctial tropic and inter-tropical convergence, this is the region where half of the planet's rainwater falls. Colombia is one of those privileged countries. This region around the Equator comprises the principal rainforest on Earth, the Amazonia, and the jungles of Chocó (Colombia) Equatorial Africa, Malaysia, Indonesia and New Guinea. According to *The Economist*, of those nine countries, only Brazil, Colombia, Congo and Indonesia have it in abundance. The complex, rugged topography of our country also contributes to abundant rains. The huge humidity masses dragged by

the ocean's wind got trapped in the mountain ranges. In fact, if Colombia used its full potential efficiently and sustainably, it would become an important energy exporter in the following years. Many of the neighboring countries can only generate it through the combustion of coal and oil derivatives, which produces greenhouse gases.

Until the late 1990s, Colombia was the fourth country with the largest amount of freshwater available per inhabitant in the world. But in recent times, population growth and the degradation of some of its strategic ecosystems for water regulation have brought Colombia down to the 24th position. Although this reflects how privileged Colombia is, the situation is not correctly portrayed. Water availability in Colombia is very unequal. The largest volumes are found in the Orinoquia, the Amazonia and the Pacific platform—the most unpopulated regions of the country. In contrast, in the Andean and Caribbean regions, where most Colombians live, only 25 percent of total water available is found.

So, what is then exhausted is not water, but the quality and availability of waters suitable for human consumption. Groundwater is the main source of drinking water for half of the world's population. It is important that developing countries protect and optimize the groundwater resources they have, however limited they may be. Underground water that has been polluted as a result of land use-related activities adversely affects public health and the environment. Industry is the biggest source of water pollution in developing countries.

In Colombia, water has become a pressing problem for more and more inhabitants. The unequal distribution explains why, in one of the main water powers on the planet, 21 million Colombians live in areas where supply is difficult, as reported by the Ombudsman's Office. Likewise, the inadequate management of rivers, lakes, swamps and wetlands also threatens biodiversity and fishing productivity. This is caused to a large extent by water pollution, deforestation, pipe blockage, swamp drying-up and the construction of reservoirs that interrupt the reproductive cycles of many species.

Never forget...

Water is an element of nature, an integral part of natural ecosystems, fundamental to sustaining and reproducing

life on the planet since it is involved in the biological processes that make it possible. Also, do not forget the section of a river course where, because of gravity and a strong unevenness of the channel, water falls vertically. Waterfalls are considered one of the most beautiful phenomena in nature and some are used to generate hydroelectric power, which in turn provides almost one fifth of the world's electricity.

Water is the foundation of life: a crucial resource to humanity and the rest of living beings. We all need it, and not just to drink it. Our rivers, lakes, coastal, maritime and underground waters are valuable resources that must be protected. Society uses water to promote and maintain economic growth and prosperity through activities such as agriculture, commercial fishing, energy production, industry, transport and tourism. Water is an important element when deciding where to settle and how to use land. It can also be a source of geopolitical conflicts, particularly when it is scarce. Our own well-being requires not only drinking water, but also clean water for hygiene and sanitation. Water is also used in recreational activities such as bathing, fishing, or the mere enjoyment of the natural beauty of beaches, rivers and lakes.

Environmental degradation and the lack of clean water pose fundamental challenges to sustainable development. Socioeconomic advances cannot be maintained if there is no pure air to breathe, clean water to drink, healthy soils for agricultural production and a clean and stable environment to work and live.

Glaciers, moors and cloud forests—"water paradises"—keep water and regulate its supply from high mountains to valleys and coasts. Waters that reach glaciers are trapped in the ice and melt slowly. Further down, in the moors, moss bogs store the surplus water they receive in rainy seasons. Several plant species of the paramo adapt to retain much higher volumes of water than their own weight. This means that, in less rainy seasons, water sources receive the surpluses stored in the paramo. Under the paramo different types of Andean forests begin, ranging from 3,200 meters of altitude to jungles, plains and inter-Andean valleys. These forests play a fundamental role in regulating the water cycle.

Water is the driving force of nature

GUÍA PARA LOS AUTORES

Los autores que estén interesados en que se les publiquen sus artículos, en la revista *Semilleros Med* deben seguir estrictamente las recomendaciones descritas aquí. Se recomienda 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 esta revista, las cuales han sido aprobadas por el Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

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), 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, letra Arial 10, **sin columnas** 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** - *Semilleros Med* y una carta dirigida a la coordinadora de edición en donde se presenta el artículo, expresando el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores. Entregar en un sobre marcado.

Formato de registro para el ingreso de trabajos a publicación en *Semilleros Med*: este 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 da autorización para su divulgación en la revista, incluyendo la versión electrónica. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y manifestar que no hay plagio en el manuscrito. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: nombre completo, documento de identidad, código institucional y correo electrónico. También deben indicar quién es el autor de correspondencia.

Autoría: para concederle 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 de los datos, el análisis y/o la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; 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 dicha información sea esencial desde el punto de vista científico y el paciente (familiares o tutor) haya dado su autorización por escrito para la publicación, el cual debe tener acceso directo al documento original que se pretende publicar. No se podrán alterar 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 se deben incluir las nacionales para que contextualicen al lector.

1.1. Artículo de investigación científica y tecnológica

Documento que presenta, de manera detallada, 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 en estas últimas las conclusiones.

1.2 Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación o temas de interés en medicina, en 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 actualizada revisión 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

Revise la estructura del documento de acuerdo con las instrucciones de la guía internacional: título en español que incluya autores; resumen con palabras claves en español; título en inglés con sus respectivos abstract y keywords, en pie de página deben poner la información de los autores (semestre y/o profesión, facultad, universidad) y el correo electrónico institucional del autor de correspondencia para la permanente comunicación, 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 poderse modificar en cuanto a 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 especificar si estas 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, debe contener la forma magnética en un CD etiquetado con formato y nombre del archivo, donde debe incluir una carpeta que contenga los artículos citados. Además, debe entregar en medio impreso el artículo final, la carta de autoría y el formato de registro para el ingreso de trabajos a publicación en *Semilleros Med* completamente diligenciado. Conserve una copia de todo el material enviado.

3. Contenido estructural del artículo

3.1 Página del título. Primera página

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

¹ Estudiantes de la Facultad de Medicina, VI semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

² M. Sc., Docente de Radiología. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: nombres completos y dirección electrónica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, transversal 3.^{ra} n.º 49-00. Bogotá, Colombia.

3.2 Resumen y palabras claves

El resumen debe estar conformado máximo de 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 significación estadística y las conclusiones principales.

Las palabras claves y los keywords, ubicadas al final del resumen, deben estar conformadas de cinco a siete (5-7) con el fin de ayudar a los indicadores en clasificar el artículo. Deben estar separadas por punto y coma (;). En inglés se deben consultar los términos enlistados en el Medical Subject Headings (MeSH) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>; en español se deben consultar 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, Arial 10. Las palabras resumen y abstract van centrados, en minúscula y negrilla. Los subtítulos en minúscula y negrilla, Arial 10: (cuando es artículo original). El contenido del resumen, abstract, palabras claves y keywords deben ir en Arial 10.

3.3 Introducción

Se indicará el propósito del artículo, la naturaleza del problema y su significancia, y se realizará de forma resumida la justificación del estudio o del artículo de revisión. Incluir las referencias estrictamente necesarias. No se colocarán datos o conclusiones. 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

Se deben presentar en una secuencia lógica. No se deben repetir los datos que están en las figuras y/o en las tablas.

3.6 Discusión y conclusiones

Se deben enfatizar los aspectos nuevos e importantes y las conclusiones que se derivan de ellos. No se debe repetir lo expresado en los resultados. Explique el significado de los resultados. Si es posible, debe incluir recomendaciones.

3.7 Agradecimientos y/o financiación

Especificar: colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican su autoría, y/o escribir si es pertinente: 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, obras de consulta y demás. Los artículos revisados deben tener una fecha de publicación no anterior al año 2011 en su gran mayoría, exceptuando los que son "clásicos" para determinado tema, y bases del trabajo que se está realizando.

Enumere las referencias en forma consecutiva según el orden en que sean mencionados en el texto utilizando números arábigos en paréntesis y no deben ir en superíndices ni en subíndices (sin dejar espacios y de igual tamaño que el texto). Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guion (ej. 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10); deben ir del mismo tamaño del texto: Arial 10.

Ejemplo: (1)

(3,4)

(4-10)

(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 resultar el documento original más fidedigno.

Las referencias que se realicen de originales aceptados por aún no publicados se indicará 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 de la fuente.

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 fueran 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):987-998. (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.

** La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y en abreviatura (2.^a ed.). Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo 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*. In: Aulton ME, editor. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2013.p.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 año. Lugar de realización: Asociación o Institución organizadora del congreso; Año.

Simopoulos AP, editor. *Nutrition and fitness: obesity, the metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer*. International Conference on Nutrition and Fitness; 2004 Jun 9-12; 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.

** La [Monografía en Internet] puede sustituirse por: [Monografía en Línea], [Internet], [Libro en Internet].

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

4.7 Sede web o página 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], [Homepage], [Sede Web].

Diabetes Australia. Understanding diabetes [Internet]. Canberra (Australia): Diabetes Australia; c2010 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Mar 4]. Available from: <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], [Homepages], [Sede Web].

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], [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 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 se puede aceptar el artículo, así mismo recomendamos incluirlas en el texto donde usted considera que deben quedar.

Las ilustraciones se imprimen en una columna (75 mm) o en dos columnas (153 mm); por consiguiente, se deben enviar las ilustraciones del tamaño en que van a quedar impresas. Si las ilustraciones son en color y se remiten en formato electrónico, se deben enviar en archivos CMYK en formato tiff (Tagged Image File Format) de alta resolución. Si la imagen no tiene texto incluido, la resolución óptima para los archivos CMYK es de 300 dpi; si incluye texto, la resolución recomendada es de 600 dpi y, si son de blanco y negro, de 1.200 dpi.

Las figuras se enumerarán consecutivamente según su primera mención en el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente 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 colocará en la parte inferior de cada una:

Figuras: 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

Enumere las tablas consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asígnele un breve título a cada una de ellas en la parte superior de la misma. Las explicaciones precisas se podrán en notas a pie de página, no en la cabecera de la tabla. Para las notas al pie, utilice asteriscos y estos deben ir debajo de la leyenda.

Tablas: Arial 10, cursiva. Especificar el título y leyenda.

Ejemplo:

Tabla 1. Clasificación de las especies de *Leishmania*. Tomado de: Botero, D. *Leishmaniasis*. En: *Parasitosis humanas*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005. Pág. 238-261.

7. Consideraciones generales

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

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

7.1 Abreviaturas y siglas

Se escriben en paréntesis la primera vez junto con el significado completo y en el idioma original. Evite el uso y creación de siglas que no sean universalmente reconocidas.

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

Revisar que las referencias deben estar numéricamente ordenadas según su orden de aparición, y éstas 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

INFLUENCIA DE LOS ESTILOS Y ESTRATEGIAS DE APRENDIZAJE EN EL DESEMPEÑO ACADÉMICO DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Camilo Rojas¹, Pablo A. Gama Ch.², Manuel J. López P.², Julián D. Peña B.², Natalia A. Pineda Q.², Andrés F. Rentería A.², Nicolás A. Restrepo R.², Santiago Salas M.², Lenny V. Sánchez C.², Tatiana Silva A.²

Resumen

Esta investigación se llevó a cabo con el fin de determinar cómo influyen los estilos y estrategias de aprendizaje de los estudiantes de segundo semestre de Medicina en el desempeño académico de la asignatura de Morfología. Por medio del siguiente trabajo se pretende identificar los estilos y estrategias de aprendizaje predominantes en los estudiantes y realizar un análisis donde se correlacionen con el desempeño académico obtenido por cada estudiante. Este trabajo se realizó en una muestra de 69 estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, que cursan la asignatura Morfología II (segundo semestre) en el año 2017. Se aplicaron dos herramientas de medición y evaluación, el cuestionario de estilos de aprendizaje de Honey-Alonso y el cuestionario de estrategias de aprendizaje Ceveapeu.

Palabras clave: estilos de aprendizaje, estrategias de aprendizaje, morfología, desempeño académico, aprendizaje, estudiante.

INFLUENCE OF STYLES AND LEARNING STRATEGIES IN THE ACADEMIC PERFORMANCE OF MEDICAL STUDENTS

Summary

This investigation was carried out in order to determine how the styles and learning strategies of second semester Medical students influence the academic performance in regards to the morphology subject. The following work aims to identify the styles and learning strategies predominant in students and perform an analysis of where they correlate with the academic performance of each student. This work was carried out using a sample of 69 students from the Medicine degree at the Nueva Granada Military University, who studied the subject Morphology II (second semester) in 2017. Two measuring and evaluation tools were applied, the Honey-Alonso learning styles questionnaire and the Ceveapeu learning strategies questionnaire.

Keywords: learning styles, learning strategies, morphology, academic performance, learning, student.

¹ Médico. Docente de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

² Estudiantes de la Facultad de Medicina. Segundo semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Pablo A. Gama Ch. u0402024@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.ra núm. 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

La medicina actual es el resultado de un proceso a lo largo de la historia de la humanidad impulsada por las necesidades que surgen en situaciones que afectan directamente la salud e integridad del ser humano. En un principio, el hombre se planteó la necesidad de saber cómo era su estructura anatómica, su movilidad, qué lo diferenciaba de otros animales y qué sucedía cuando una estructura no funcionaba de la manera más adecuada; de tal forma surge el concepto de anatomía. Si bien las primeras investigaciones no eran muy técnicas, al final condujeron al conocimiento actual que es bastante completo (1).

El aprendizaje se evidencia como un proceso de adquisición de conocimiento, no solo informativo, sino que también aporta al nivel de la formación personal y académica (2); así, no todos aprendemos de la misma manera ya que a partir de la información que recibimos podemos llegar a diferentes conclusiones. Para David Kolb, autor de la teoría del aprendizaje experiencial, el aprendizaje es el proceso mediante el cual la información sensorial se transforma en conocimiento (3), desde este punto podemos evidenciar que el aprendizaje se refleja como un cambio constante a partir de nuevas experiencias, emociones y adaptaciones al medio que se maneja diariamente.

Partiendo del concepto de aprendizaje, es claro que el aprendizaje de las ciencias morfológicas tiende a ser un proceso más complejo debido a que requiere del conocimiento de los conceptos, dominio de habilidades y además de la capacidad de comprender y otorgar un sentido que permita relacionar el concepto teórico con las evidencias prácticas (4).

Según Nisbet y Shucksmith, “las estrategias se definen como las secuencias integradas de procedimientos o actividades que se eligen con el propósito de facilitar la adquisición, el almacenamiento o utilización de la información o conocimientos” (5). Las estrategias de estudio, según Pozo y Portillo (5), se clasifican en tres bloques de acuerdo con el tipo de aprendizaje; tales son: revisión y recirculación de la información (aprendizaje memorístico), elaboración y organización (aprendizaje significativo). Con respecto a esto es importante reconocer cómo influye para los estudiantes la elección de la estrategia en el resultado que presentará al finalizar su ciclo de estudio.

En el presente trabajo se revisarán habilidades a disposición de los estudiantes de medicina, que pueden ser muy provechosas para una mejor comprensión de la anatomía, primordial en el entrenamiento médico; además, se estudiarán las estrategias que emplean los estudiantes para llevar a cabo un aprendizaje efectivo.

Por otra parte, nos referimos a los estilos de aprendizaje como un indicador que nos permite evidenciar cómo interacciona el estudiante en el campo de aprendizaje y de qué manera transforma la información para generar un aprendizaje significativo. De acuerdo con Alonso y cols. (1997), “los estilos de aprendizaje son los rasgos cognitivos, afectivos y fisiológicos, que sirven como indicadores relativamente estables, de cómo los discentes perciben, interaccionan y responden a sus ambientes de aprendizaje” (6); de igual manera Honey (1983) expone “lo ideal sería que todo el mundo fuera capaz de experimentar, reflexionar, elaborar hipótesis y aplicar a partir de la experiencia, de manera equivalente” (7), dando a entender que puede ser más significativo el uso de los cuatro estilos de aprendizaje que solo el de uno o dos de los mismos.

Para ello se llevará a cabo una encuesta que busca encontrar el perfil del estudiante con base en los enunciados marcados según la preferencia del alumno (activo, pragmático, reflexivo o teórico). Realizada la tabulación de estos datos se podrá determinar de qué manera el estudiante interpreta y comprende los temas estudiados.

La encuesta permitirá identificar los cuatro tipos de aprendizaje según la escala Kolb resaltando la importancia de integrarlos con el objeto de lograr que el estudiante tenga una visión reflexiva, teórica, analítica y práctica en el momento de apropiarse del conocimiento; según Kolb, “un aprendizaje óptimo es el resultado de trabajar la información en cuatro fases” (7); siendo este el punto de partida de un aprendizaje completo, aspecto fundamental en el estudio de la morfología y demás materias que componen el Programa de Medicina.

Fundamento teórico

Es importante reconocer un término relevante, en el que se basa el estudio, antes de definir los componentes de esta investigación, el cual sería desempeño académico. Este es definido por Jiménez (8) como “el nivel de conocimientos demostrado en un área o materia comparado con la norma de edad y nivel académico”. Se entiende

que este se rige por diferentes procesos de evaluación que determinan las aptitudes académicas en las que se desempeña el aprendiz, pero no se da por hecho que esta medición mejore la calidad educativa. De igual manera, existen variables que afectan este factor relevante, como son:

- Motivación escolar.
- Autocontrol.
- Habilidades sociales.
- Ambiente familia.
- Entorno social.

Estilos de aprendizaje

Según el modelo elaborado por Kolb, “para obtener un aprendizaje debemos trabajar o procesar la información que se recibe en cada medio, ésta puede partir de” (9):

- Experiencia directa y concreta (alumno activo).
- Experiencia abstracta a través de la lectura (alumno teórico).

Estas experiencias se transforman en conocimiento al elaborarse de la siguiente forma:

- Reflexionando y pensando sobre ellas (alumno reflexivo).
- Experimentando de forma activa con la información recibida (alumno pragmático).

De esta manera, un aprendizaje significativo refleja el uso de las cuatro fases, pero normalmente se evidencia que los estudiantes tienen preferencia por una o dos de estas fases a la hora de estudiar; así se puede clasificar al estudiante como activo reflexivo, teórico o pragmático.

Por esta razón, cuando el estudiante se centra principalmente en solo una de estas fases, considerará más difícil el manejo de ciertos contenidos, llevados a cabo mediante una de las características que lo describen (10):

— *Estudiante activo*: se involucra fácilmente en nuevas experiencias, suele ser entusiasta ante lo nuevo y tiende a actuar primero y pensar después en las consecuencias. No suele construir planes a largo plazo y consolidar proyectos, prefiere el trabajo grupal, pero al mismo tiempo liderar en este. Le cuesta más trabajo aprender cuando tiene que adoptar un papel pasivo, interpretar o analizar datos y trabajar solo.

— *Estudiante reflexivo*: toma la postura de observador desde diferentes perspectivas, recoge y analiza datos para llegar a una conclusión; suele observar y escuchar sin gran participación de lo que los demás exponen.

— *Estudiante teórico*: tiene la facilidad de adaptar teorías complejas a lo que observa, piensa en forma secuencial e integra hechos en teorías coherentes, le gusta analizar y sintetizar información. Principalmente le cuesta trabajo pensar en todo tipo de actividad que no tenga lógica.

— *Estudiante pragmático*: suele probar ideas o teorías nuevas y comprobar qué tan útiles son en la práctica; se aburre fácilmente en discusiones extensas y es apegado a resolver problemas de manera rápida y sencilla. Le cuesta trabajo realizar actividades que no tengan una finalidad aparente.

Estrategias de aprendizaje

Según Pozo (5), estas se caracterizan por la mejora de procesos psicológicos superiores como el aprendizaje, la lectura y la escritura; además, se asocian a conocimientos conceptuales específicos de dominio, para así complementar las estrategias motivacionales que controlan la autorregulación y metacognición.

Las estrategias se deben acomodar al aprendiz basándose en su toma de decisiones y en su selección efectiva de un método de estudio que comprenda las anteriores características, teniendo en cuenta que deben cumplir una serie de requisitos que dependen de los propósitos cognitivos planteados, del nivel de dificultad que presente el tema, el estado académico en que se encuentre y su autoconocimiento.

Como se mencionó, Pozo y Portilho (5) dividen las estrategias en tres bloques dependiendo del aprendizaje:

— *Revisión y recirculación de la información*: va ligado al aprendizaje memorístico que se basa en un proceso asociativo donde se reproduce el material que se expone de forma verbal. Se usan técnicas rutinarias como repetir, marcar, destacar, copiar, etc.

— *Elaboración*: se asocia al aprendizaje significativo, en el que se utilizan estrategias ligadas a la realización de significados por medio de metáforas o analogías, utilizando palabras clave, imágenes, rimas, parafraseo, etc.

— *Organización*: así como la estrategia anterior, se vincula con el aprendizaje significativo y, además, se crean estructuras cognitivas con un nivel de complejidad superior por medio de la relación entre conceptos, organizándose en formación de categorías, redes de conceptos, redes semánticas, uso de estructuras textuales, construcción de mapas conceptuales, entre otros.

Disposición general para el buen estudio

Como menciona Ramón (11), existen muchos factores que influyen en un método de aprendizaje; algunos factores que influyen en un método de aprendizaje son:

— *Lugar y horario de estudios*: sea un centro de estudio específico o la casa, el estudiante debe crear un medio ambiente para el trabajo intelectual, programando también el horario y evitando distracciones externas.

— *Estrategias y planificación de actividades*: hace referencia a la conveniencia del orden a seguir durante el desarrollo de trabajos o estudio; aquí se destaca la importancia de priorizar en relación con los temas a estudiar.

— *Estado físico y nutricional del estudiante*: disposición de la persona, que ánimo presenta debido a sus condiciones. La alimentación y la actividad física pueden favorecer el aprendizaje mejorando las capacidades cognitivas.

— *Uso de fichas bibliográficas*: son herramientas que dispone un estudiante universitario para extraer contenidos principales de una temática, generar dudas y en general crear aprendizaje.

— *Estilos de aprendizaje*: identificar habilidades propias de cada estudiante para utilizar estas fortalezas en beneficio propio.

— *Preparación de exámenes*: los exámenes son básicamente el objetivo de las clases, en estos se da a conocer el proceso completo, no basta con prestar atención en clase y realizar los trabajos pertinentes, es necesario preparar el examen y recuperar información fundamental que la mente es susceptible de olvidar.

Metodología de estudio anatómico

Los estudiantes tienen preferencia por usar un método conservador basado en la técnica común del dibujo y la escritura, pero también implementan las herramientas tecnológicas actuales de acuerdo con las estructuras anatómicas específicas que se requiera estudiar con mayor frecuencia en la neuroanatomía (12).

El doctor Collins (13) hace referencia al estudio de la anatomía desde un punto de vista práctico basado en la observación y el análisis de imágenes en 3D y radiografías o uso de partes humanas previamente disecadas, esto se debe a que en las escuelas de medicina cada vez hay más estudiantes y menos especímenes en los que se pueden realizar disecciones, lo que se convierte en un inconveniente para el estudio práctico de las estructuras humanas.

También se puede hacer uso de técnicas didácticas para el estudio de la anatomía como la simulación, la cual proporciona un aprendizaje de conocimientos y habilidades sobre situaciones prácticamente reales, favoreciendo una respuesta casi inmediata de los resultados. Por otro lado, se encuentra la resolución de problemas, la cual pretende que el alumno a través de un aprendizaje guiado, sea capaz de analizar los distintos factores que intervienen en un problema y formular distintas alternativas de solución (13).

Otra técnica puede ser “el caso” que se da tras la descripción de una situación real o ficticia, se plantea un problema sobre el cual el alumno debe conseguir una única solución. Se utiliza principalmente en la modalidad formativa de las sesiones clínicas, favoreciendo la transferencia del aprendizaje. Por último, pero no menos importante, se encuentra la investigación de laboratorio, técnica de descubrimiento en la que el profesor le presenta al alumno uno o varios fenómenos relacionados entre sí, aparentemente contradictorios, para que utilizando la evidencia científica el alumno extraiga conclusiones útiles en su práctica profesional (14,15).

Materiales y métodos

Para el trabajo de investigación de morfología se aplicó la encuesta Estilos de Aprendizaje y la encuesta Cuestionario de Evaluación de Estrategias de Aprendizaje de los Estudiantes Universitarios (Ceveapeu) a estudiantes de segundo semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (2017-II).

El fin de la investigación fue hallar la relación entre el método de estudio aplicado por un estudiante de medicina, relacionarlo con su desempeño académico y entonces poder hacer un análisis que permita llegar a una posible conclusión. En este orden de ideas, las preguntas que surgieron en un inicio fueron: ¿el método de estudio afecta el desempeño académico?, ¿es un método más efectivo que otro?, de ser así ¿qué método es más

conveniente para los estudiantes de medicina? Una vez se hallen las respuestas a estos interrogantes, se podría estandarizar y orientar a los estudiantes para que logren mejores resultados.

La encuesta fue aplicada a los estudiantes con su correspondiente firma y con un consentimiento informado, de manera voluntaria; la población revisó los términos y aceptó el acceso a sus calificaciones. Cabe resaltar que no se publicarán nombres; los datos de interés para la investigación son únicamente las calificaciones y el resultado de la encuesta de cada persona.

Esta es una investigación básica transversal, con un nivel descriptivo, comparativo y no experimental, además, con un enfoque mixto (cualitativo y cuantitativo).

Las encuestas cuentan con validación de pares docentes de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA) y de la Fundación Universitaria San Martín.

Estilos de aprendizaje Honey-Alonso (modelo de Kolb)

Este estudio se basa en el modelo de Kolb, el cual explica cuatro modelos de aprendizaje que están relacionados para obtener un aprendizaje óptimo. Esto, a partir de las experiencias y la manera en que estas se convierten en conocimiento. Aunque siempre exista una inclinación hacia alguno de los tipos de clasificación, para lograr un aprendizaje óptimo se requiere trabajar en cuatro fases descritas como la rueda de Kolb (figura 1).

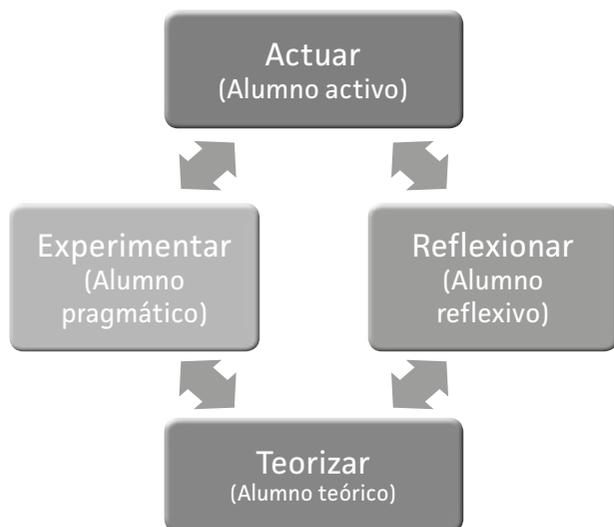


Figura 1. Rueda de Kolb

Extraído de Estilos de aprendizaje. Honey-Alonso (10).

Este estudio se realizó mediante una encuesta que consta de 80 preguntas divididas en 20 por cada tipo de aprendizaje; estas se basan en situaciones que pueden describir el comportamiento de una persona. El individuo selecciona los comportamientos que considera que lo describen y así, dependiendo a la sección de preguntas por la que más haya optado, poder describir el tipo de aprendizaje que tiene. Además, se realizó un consentimiento informado adjunto a esta encuesta para poder utilizar datos personales, ya que posteriormente se usó una herramienta estadística para comparar el estilo de aprendizaje y el desempeño académico de los estudiantes que cursan Morfología II en la Universidad Militar Nueva Granada, para el periodo académico 2017-2.

Cuestionario de Evaluación de Estrategias de Aprendizaje de los Estudiantes Universitarios (Ceveapeu)

El Cuestionario de Evaluación de Estrategias de Aprendizaje de los Estudiantes Universitarios (Ceveapeu) busca evaluar las estrategias de aprendizaje de una manera más completa que las herramientas clásicas. De esta manera, se han integrado las diferentes estrategias de aprendizaje reuniendo las diferentes dimensiones sobre las que se puede evaluar dicho concepto, tales como la voluntad, la capacidad y la autonomía *per se* la calidad y las metas que el estudiante requiera alcanzar.

De acuerdo con esto, se aglutinaron en una sola escala algunas estrategias afectivas, disposicionales y de apoyo (tabla 1), que son fundamentales para los procesos de aprendizaje, integrando el aspecto afectivo-emocional, junto con estrategias metacognitivas, relacionadas con la capacidad para planificar, autoevaluar y autorregular el trabajo propio. Además, se agregaron en esta escala las estrategias del contexto y de interacción social.

La segunda escala utilizada en la encuesta abarca todas las “estrategias relacionadas con el procesamiento de la información”, dentro de las cuales se agrupan las estrategias de personalización y creatividad (se evalúa la capacidad del estudiante para reestructurar y replantear las ideas ya establecidas, así como la capacidad de crear y proponer ideas propias), en estas mismas estrategias se visualiza el aporte que tiene el estudiante por exponer sus ideas a través de métodos que sean didácticos para su posterior aprendizaje; y las estrategias de recuperación y las de transferencia y eso (indican que aprender es saber utilizar lo aprendido), que por lo cual llevan a una autorreflexión del estudiante por conocer la importancia de lo aprendido en situaciones que corresponden a su carrera.

Tabla 1. Estrategias de aprendizaje (16)

Escalas	Subescala	Estrategias
Estrategias afectivas, de apoyo y control (automanejo)	Estrategias motivacionales	Motivación intrínseca
		Motivación extrínseca
		Valor de la tarea
		Persistencia en la tarea
		Atribuciones
		Autoeficacia y expectativas
		Concepción de la inteligencia como modificable
	Componentes afectivos	Estado físico y anímico
		Ansiedad
	Estrategias mecanocognitivas	Conocimiento
		Planificación
		Evaluación, control, autorregulación
	Estrategias de control de contexto, interacción social y manejo de recursos	Control del contexto
Habilidades de interacción social y aprendizaje con compañeros		
Estrategias relacionadas con el procesamiento de la información	Estrategias de búsqueda y selección de información	Conocimiento de fuentes y búsqueda de información
		Selección de información
	Estrategias de procesamiento y uso de la información	Adquisición de información
		Elaboración
		Organización
		Personalización y creatividad, pensamiento crítico
		Almacenamiento
		Recuperación
		Uso

De esta manera, y como se puede ver en la tabla 1, la escala de “estrategias afectivas, de apoyo y control” se divide en cuatro subescalas que son:

— *Estrategias afectivo-motivacionales*: que supone la disposición y el ambiente adecuado para aprender, junto con el estado físico y anímico del estudiante

— *Estrategias metacognitivas*: tienen que ver con la capacidad para tomar decisiones, planificar, autoevaluar el trabajo propio y autorregularse.

— *Estrategias de control de contexto, interacción social y manejo de recursos*: que tienen que ver con las habilidades de interacción y aprendizaje con los compañeros, así como la facilidad para manejar los recursos disponibles para utilizar eficazmente la información.

Por otro lado, las “estrategias relacionadas con el procesamiento de la información” se subdividieron en dos subescalas, dentro de las que encontramos:

— *Estrategias de búsqueda y selección de información:* que evalúan la capacidad para buscar información, de acuerdo con su conocimiento en las diferentes fuentes, y para discernir si la información adquirida es fiable o aplicable.

— *Estrategias de procesamiento y uso de la información:* tiene en cuenta la facilidad para adquirir, organizar, almacenar y usar la información, así como las estrategias para personalizar y de creatividad (que suponen que aprender va más allá de retener la información ya elaborada y estructurada, implica también recrear, reelaborar y hacer propuestas propias).

Cada una de las subescalas enunciadas se dividió en 23 estrategias (14 en la primera escala y 9 en la segunda) que abarcan cada uno de los aspectos que se deben tener en cuenta en los procesos de aprendizaje. Para comprender cada uno de los conceptos, la encuesta cuenta con un total de 88 ítems que detallan cada una de las estrategias planteadas.

Los resultados de fiabilidad de ambas escalas son pertinentes y aplicativos (al igual que sus subescalas). Sin embargo, por otra parte, se observa que los resultados de la validez predictiva sobre el desempeño académico son realmente aceptables. Los resultados de consistencia-estabilidad temporal también contribuyeron con el estudio de los momentos pertinentes a lo largo de 4 meses para hallar las escalas necesarias para dicha inspección del cuestionario.

Se debe tener en cuenta que para obtener estos resultados también se deben usar otros procedimientos que complementen la información obtenida; estos métodos podrían ser: observación, autoinformes, entrevistas y tareas evaluativas, etc. Así se complementa la información obtenida con soportes que le den mayor fiabilidad a la encuesta.

De igual manera, se presentan ventajas en este cuestionario como la aplicación fácil y resumida de diferentes temas cuando se desea obtener resultados de muestras muy grandes, que permiten la comparación con otros cuestionarios que siguen las mismas rutas metodológicas. Los datos que se recogen permiten darle al investigador la información más relevante con respecto a las estrate-

gias que utiliza el estudiante e identificar qué forma de aprendizaje maneja de manera más constante (activo, pasivo). Su metodología a lo largo de las 88 preguntas le permite al evaluador analizar los comportamientos de sus estudiantes (15).

Resultados

El cuestionario Honey-Alonso fue entregado a la totalidad de estudiantes que cursan la asignatura Morfología II en segundo semestre (69 alumnos), de los cuales 57 contestaron la encuesta y 12 se negaron a contestarla. Así, los resultados de la encuesta tuvieron alrededor de un 82,60% de validez (tabla 2 y figura 2).

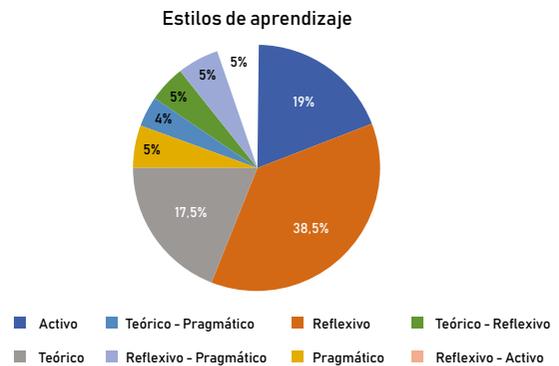


Figura 2. Resultados de los estilos de aprendizaje

Tabla 2. Resultados de los estilos de aprendizaje

Estilos de aprendizaje	Cantidad de estudiantes	Porcentaje
Activo	11	19%
Reflexivo	22	38,5%
Teórico	10	17,5%
Pragmático	3	5%
Teórico-pragmático	2	4%
Teórico-reflexivo	3	5%
Reflexivo-pragmático	3	5%
Reflexivo-activo	3	5%
Total	57	100%

Elaborado por los autores

De acuerdo con el análisis de los estilos de aprendizaje, en los estudiantes que tienen un solo estilo, se encontraron los siguientes resultados (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de los estilos de aprendizaje vs. desempeño académico

Estilo de aprendizaje	Número de estudiantes que tienen el estilo	Número de estudiantes que aprueban	Número de estudiantes que reprobaban
Activos	11	10	1
Reflexivo	22	15	7
Teórico	10	10	0
Pragmáticos	3	2	1

Elaborada por los autores

Estrategias de aprendizaje**Tabla 4.** Resultados estudiantes que *tienen* estrategias afectivas

Estrategia afectiva	Número de personas que tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Motivación intrínseca	54	45	9
Motivación extrínseca	28	24	5
Valor de la tarea	54	45	9
Atribuciones internas	46	39	7
Atribuciones externas	16	11	5
Autoeficiencia y expectativas	54	47	7
Concepción de inteligencia como modificable	17	13	4
Estado físico y anímico	30	25	5
Ansiedad	27	22	5
Autoevaluación	35	30	5
Conocimiento de objetivos	47	39	8
Planificación	28	23	5
Autorregulación	49	41	8
Control de contexto	43	35	8
Interacción social	45	37	8
Total encuestados	57	48	9

Elaborada por los autores

Tabla 5. Resultados estudiantes que **no tienen** estrategias afectivas

Estrategia afectiva	Número de personas que no tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Motivación intrínseca	3	3	0
Motivación extrínseca	29	25	4
Valor de la tarea	3	3	0
Atribuciones internas	11	9	2
Atribuciones externas	41	37	4
Autoeficiencia y expectativas	3	2	1
Concepción de inteligencia como modificable	40	35	5
Estado físico y anímico	27	23	4
Ansiedad	30	26	4
Autoevaluación	22	18	4
Conocimiento de objetivos	10	9	1
Planificación	29	25	4
Autorregulación	8	7	1
Control de contexto	14	13	1
Interacción social	12	11	1
Total encuestados	57	48	9

Elaborada por los autores

Tabla 6. Resultados estudiantes que **tienen** estrategias de manejo de la información

Estrategia relacionada con el procesamiento de la información	Número de personas que tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Conocimiento de fuentes y búsqueda de la información	41	36	5
Selección de la información	46	36	8
Elaboración de la información	49	40	9
Adquisición de la información	41	34	7
Organización de la información	41	34	7
Personalización y creatividad	46	40	6
Simple repetición	20	18	2
Memorización	48	40	8
Manejo de recursos	39	33	6
Uso de la información	48	41	7
Total encuestados	57	48	9

Elaborada por los autores

Tabla 7. Resultados estudiantes que **no tienen** estrategias de manejo de la información

Estrategia relacionada con el procesamiento de la información	Número de personas que no tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Conocimiento de fuentes y búsqueda de la información	16	12	4
Selección de la información	11	10	1
Elaboración de la información	8	8	0
Adquisición de la información	16	14	2
Organización de la información	16	14	2
Personalización y creatividad	11	8	3
Simple repetición	37	30	7
Memorización	9	8	1
Manejo de recursos	18	15	3
Uso de la información	9	7	2
Total encuestados	57	48	9

Elaborada por los autores

Posterior a este proceso se tomó en cuenta un criterio de exclusión, se realizó el estudio anteriormente aplicado solo con las estrategias de aprendizaje a los estudiantes que estaban repitiendo la asignatura de Morfología II, esto con el fin de evitar sesgos debido a que las estra-

tegias son métodos que se pueden aprender y aplicar con mayor facilidad después de conocerlas e identificar su eficiencia con respecto al rendimiento académico. De esta manera encontramos los siguientes resultados:

Tabla 8. Resultados estudiantes repitentes que poseen estrategias afectivas

Estrategia afectiva en repitentes	Número de personas que tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Motivación intrínseca	10	9	1
Motivación extrínseca	7	6	1
Valor de la tarea	10	9	1
Atribuciones internas	5	5	0
Atribuciones externas	3	2	1
Autoeficiencia y expectativas	9	8	1
Concepción de inteligencia como modificable	4	4	0
Estado físico y anímico	3	3	0
Ansiedad	7	7	0

(Continúa)

Tabla 8. Resultados estudiantes repitentes que poseen estrategias afectivas

Estrategia afectiva en repitentes	Número de personas que tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Autoevaluación	7	7	0
Conocimiento de objetivos	10	9	1
Planificación	5	4	1
Autorregulación	8	7	1
Control de contexto	7	6	1
Interacción social	9	8	1
Total repitentes	11	10	1

Elaborada por los autores

Tabla 9. Resultados estudiantes repitentes que poseen estrategias del procesamiento de la información.

Estrategia relacionada con el procesamiento de la información en repitentes	Número de personas que tienen la estrategia	Número de personas que aprobaron	Número de personas que reprobaron
Conocimiento de fuentes y búsqueda de la información	8	7	1
Selección de la información	7	6	1
Elaboración de la información	9	8	1
Adquisición de la información	8	7	1
Organización de la información	6	5	1
Personalización y creatividad	9	8	1
Simple repetición	1	1	0
Memorización	8	7	1
Manejo de recursos	5	4	1
Uso de la información	9	8	1
Total repitentes	11	10	1

Elaborada por los autores

De esta manera, podemos identificar que en la mayoría de los casos los estudiantes que repiten la asignatura de Morfología II, ya conocen y aplican de la forma más adecuada las estrategias de aprendizaje generando un mejor rendimiento académico en ellos (figura 3), reflejado en el

91% de los casos; no siendo este un parámetro general debido a que el 9% correspondiente a un estudiante, a pesar de haber visto la materia en una oportunidad anterior, no reconoce las estrategias más efectivas ni hace uso de ellas.



Figura 3. Estrategias de aprendizaje en estudiantes que repiten la asignatura vs. desempeño académico

Elaborada por los autores

Discusión

Para el análisis de resultados utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson. El índice de correlación es una estimación del grado en el que dos variables varían conjuntamente.

En investigación educativa, la gran mayoría de las correlaciones que se trabajan son lineales. Este coeficiente nos informa del grado de relación entre dos variables. Si la relación es lineal perfecta, r será 1 ó -1. El coeficiente r será positivo si la relación es positiva (al aumentar x aumenta y), y r será negativo en el caso contrario (si al aumentar x , disminuye y). En general, valores (absolutos) de $r > 0,80$ se consideran altos, aunque esto depende del número de parejas de datos con las que hemos realizado el cálculo y del nivel de seguridad con el que queramos extraer nuestras conclusiones (Tabla 9).

El Coeficiente de Correlación de Pearson es el más utilizado para estudiar el grado de relación lineal entre dos variables cuantitativas (de intervalo o de razón) (Figura 10).

Estilos de aprendizaje

Para las personas que tienen un solo estilo se practicó la correlación de Pearson a las personas que aprobaron, cuyo valor fue de 0,95118817, comprobando que hay una correlación directa fuerte entre aquellos que poseen un solo estilo (figura 5) y el porcentaje de estudiantes que aprueban satisfactoriamente la asignatura de Morfología. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos hacia una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir

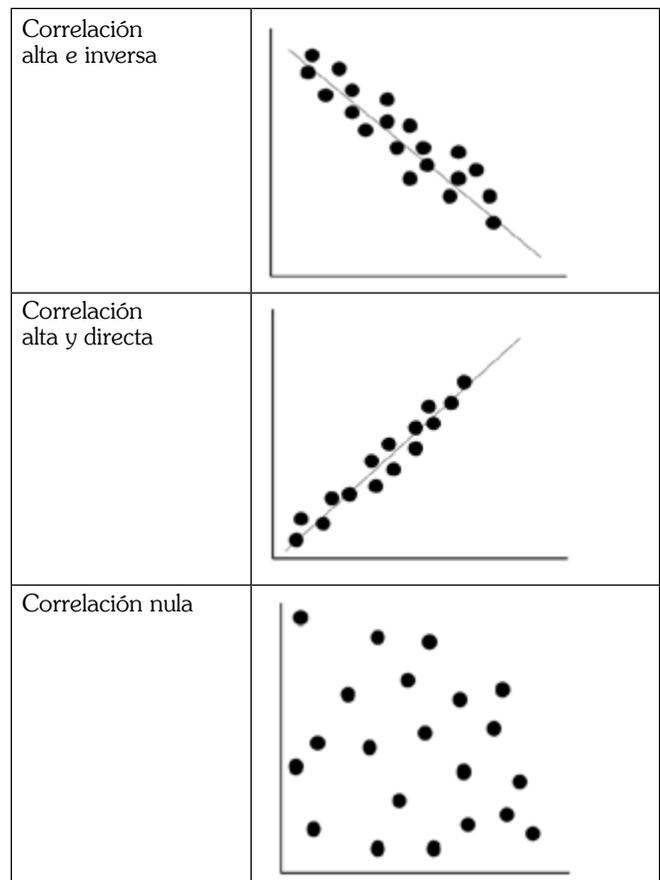


Figura 4. Tipos de gráficas de dispersión

Elaborada por los autores

que efectivamente existe una relación directa fuerte entre ambas variables.

Correlación de Pearson: 0,95118817

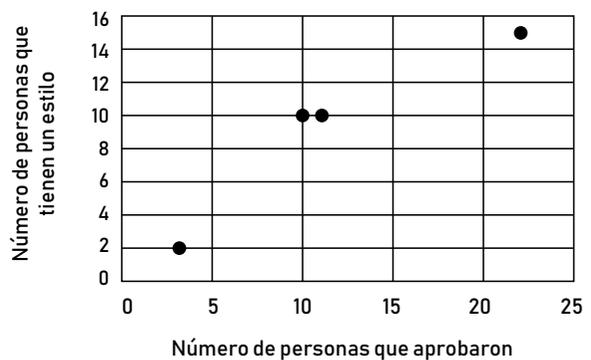


Figura 5. Gráfica de dispersión personas que tienen un solo estilo de aprendizaje

Elaborada por los autores

Para las personas que tienen dos estilos se practicó la correlación de Pearson a las personas que aprobaron, cuyo valor fue de 1 (figura 6), comprobando que hay una correlación lineal perfecta directa entre aquellos que poseen dos estilos y el porcentaje de estudiantes que aprueban satisfactoriamente la asignatura de morfología. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos forma una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir que efectivamente existe una relación lineal perfecta entre ambas variables.

Correlación de Pearson: 1

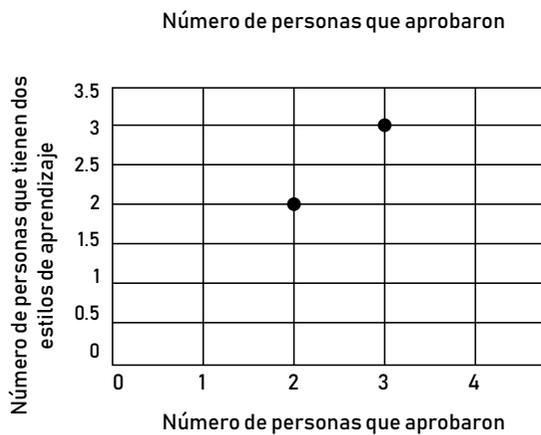


Figura 6. Gráfica de dispersión personas que tienen dos estilos de aprendizaje

Elaborada por los autores.

Estrategias de aprendizaje

Estrategia afectiva

Para las personas que tienen las estrategias afectivas se practicó la correlación de Pearson a las personas que aprobaron, cuyo valor fue de 0,987854903, comprobando que hay una correlación directa fuerte entre aquellos que tienen la estrategia y el porcentaje de estudiantes que aprueban satisfactoriamente la asignatura de Morfología. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos hacia una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir que efectivamente existe una relación directa fuerte entre ambas variables (figura 7).

Correlación de Pearson: 0,987854903

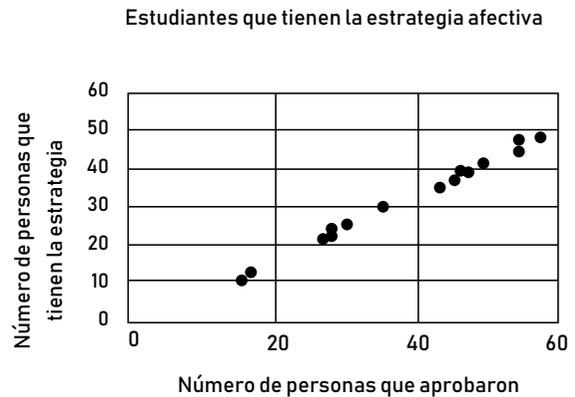


Figura 7. Gráfica de dispersión personas que tienen estrategias de escala afectiva

Elaborada por los autores

Por otro lado, para las personas que no tienen las estrategias afectivas se practicó dicha correlación a las personas que reprobaron la asignatura de Morfología, cuyo valor fue de 0,955002546, comprobando que hay una correlación directa fuerte entre aquellos que no poseen la estrategia y el porcentaje de estudiantes que reprueban la asignatura. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos hacia una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir que efectivamente existe una relación directa fuerte entre ambas variables (figura 8).

Correlación de Pearson: 0,955002546

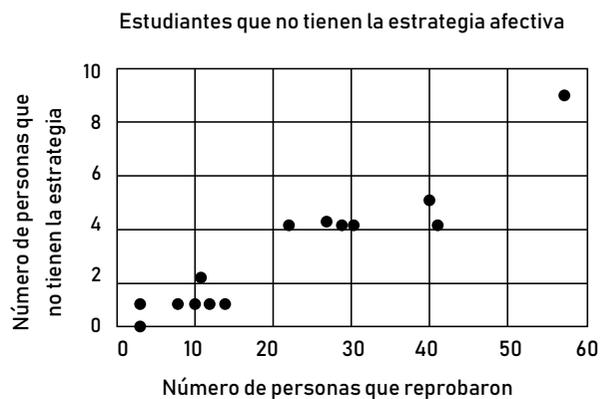


Figura 8. Gráfica de dispersión personas que no tienen estrategias de escala afectiva

Elaborada por los autores

Estrategia relacionada al procesamiento de la información

Para las personas que poseen las relacionadas al procesamiento de la información se practicó la correlación de Pearson a las personas que aprobaron la asignatura de Morfología, cuyo valor fue de 0,987854903, comprobando que hay una correlación directa fuerte entre aquellos que poseen la estrategia y el porcentaje de estudiantes que aprueban satisfactoriamente la asignatura de Morfología. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos hacia una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir que efectivamente existe una relación directa fuerte entre ambas variables (figura 9).

Correlación de Pearson: 0,987854903

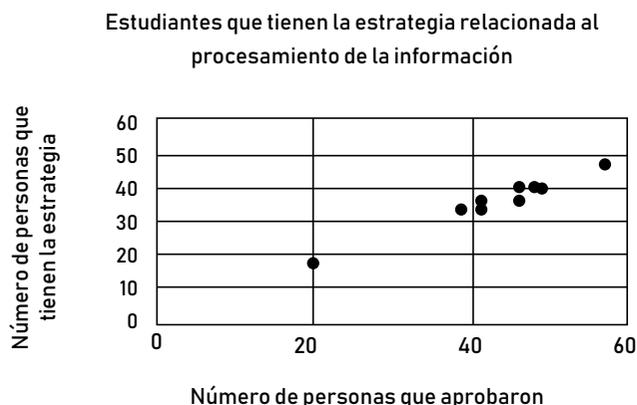


Figura 9. Gráfica de dispersión personas que tienen estrategias de escala relacionada al procesamiento de la información

Elaborada por los autores

Por otro lado, para las personas que no tienen las estrategias relacionadas con el procesamiento de la información, aquellos que reprobaron la asignatura de Morfología, obtuvieron un coeficiente de correlación cuyo valor fue de 0,944444592 comprobando que hay una correlación directa fuerte entre tener estrategia y el porcentaje de estos estudiantes que reprueban la asignatura. De igual manera, se realizó un gráfico de dispersión que, debido a la agrupación de los datos hacia una línea recta, y que dicha línea tiende a crecer, se puede concluir que efectivamente existe una relación directa fuerte entre ambas variables (figura 10).

Correlación de Pearson: 0,944444592

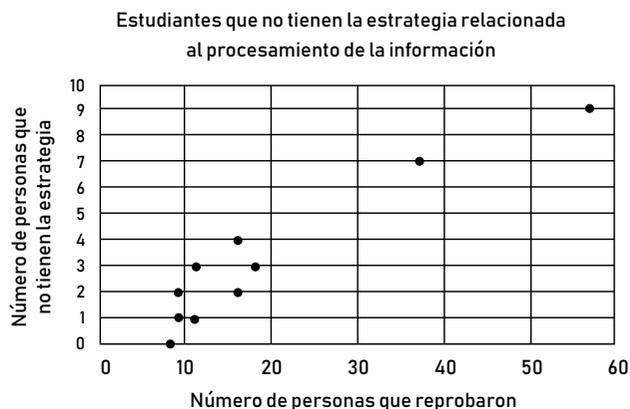


Figura 10. Gráfica de dispersión personas que no tienen estrategias de escala afectiva

Elaborada por los autores

Conclusiones

El estilo predominante en los estudiantes de segundo semestre que cursan la materia de Morfología II es el reflexivo. Se encontró una relación del 68% de los estudiantes que tienen dicho estilo y aprobaron la materia.

Tener más de un estilo de aprendizaje favorece el buen desempeño académico, ya que los resultados evidencian que el 100% de los estudiantes que tienen dos estilos aprobaron.

De las estrategias afectivas que más relación tuvieron en el desempeño académico, teniendo en cuenta su influencia positiva en los resultados en la asignatura, la más valorada es autoeficiencia y expectativas (87,03%), seguida de motivación extrínseca y autoevaluación (85,71%), y atribuciones internas (84,78%).

De las estrategias de manejo de información que más relación tuvieron en el desempeño académico, teniendo en cuenta su influencia positiva en los resultados en la asignatura, la más valorada es simple repetición (90%), seguida de manejo de recursos (89,61%) y conocimiento de fuentes y búsqueda de la información (87,80%).

Se encontró una relación directa fuerte proporcional utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, teniendo en cuenta que tener tanto las estrategias afectivas

como las de manejo de información les permite a los estudiantes aprobar satisfactoriamente la asignatura de Morfología II.

El estilo de aprendizaje que mayor influencia positiva tiene sobre el desempeño académico de los estudiantes es el teórico con un 100% que lo tienen y aprueban la materia.

Conflicto de intereses

Ninguno reportado por los autores.

Referencias

- Rosell Puig W, Paneque Ramos E, Gómez Martínez M. Evolución histórica de la Morfología. *Educ Med Super*. 2005; 19 (1): 1-7.
- Doménech Betoret F. La enseñanza y el aprendizaje en la situación educativa. [Internet]. 2007 [citado 19 de agosto de 2017]; págs. 1-4. Disponible en: <http://www3.uji.es/~betoret/Instruccion/Aprendizaje%20y%20DPersonalidad/Curso%2012-13/Apuntes%20Tema%205%20La%20enseñanza%20y%20el%20aprendizaje%20en%20la%20SE.pdf>
- Mora Gutiérrez S. El cerebro y el aprendizaje. *Rev. Farmacol. Chile*. 2013; 6 (2): 1-6.
- De Cabalier M, Chalub D. El aprendizaje significativo de las ciencias morfológicas en medicina: experiencia y aportes para su enseñanza en clínica dermatológica. 2009; 27 (2): 565-569.
- García J, Sánchez C, Jiménez M, Tapias M. Estilos de aprendizaje y estrategias de aprendizaje: un estudio en discentes de postgrado. *Revista Estilos de Aprendizaje*. 2012; 10 (1): 1-17.
- Ramírez López N, Osorio Villaseñore E. Diagnóstico de estilos de aprendizaje en alumnos de educación media superior. *Revista Digital Universitaria*. 2008; 9 (2):1-13.
- Suazo G, Pretch A, Cantín L, Zavando M, Sandoval M. ¿Existe modelamiento profesional de los estilos de aprendizaje? *Int. J. Morphol.* 2010; 28 (1): 13-18. [Internet] ISSN 0717-9502.
- Honey P, Alonso C. Estilos de aprendizaje. [Internet]. 1997 [citado 5 de abril 2017]; pág. 8. Disponible en: <https://antoniortega2000.files.wordpress.com/2014/10/cuestionario-de-estilos-de-aprendizaje-y-explicacion-de-estilos.pdf>
- Edel, R. El desempeño académico: concepto, investigación y desarrollo. *Revista Electrónica Iberoamericana sobre Calidad, Eficacia y Cambio en Educación*. 2003; 1 (2): 1-14.
- Gómez Navas L, Aduana Legarde A, Secretaría de Educación Pública. Manual de estilos de aprendizaje. [Internet]. 2004 [citado 19 de agosto de 2017]; pág. 22. Disponible en: http://biblioteca.ucv.cl/site/coleccion/manaules_u/Manual_Estilos_de_Aprendizaje_2004.pdf
- Gómez Navas L, Aduana Legarde A, Secretaría de Educación Pública. Manual de estilos de aprendizaje. [Internet]. 2004 [citado 19 de agosto de 2017]; págs. 23-24. Disponible en: http://biblioteca.ucv.cl/site/coleccion/manaules_u/Manual_Estilos_de_Aprendizaje_2004.pdf
- Ramón JM. Técnicas de estudio para universitarios. [Internet]. 2012 [citado 1 de abril 2017]; pág. 4. Disponible en: <http://josemramon.com.ar/wp-content/uploads/2-Estudiar-y-escribir-en-la-Universidad-Tecnicas-de-estudio-para-universitarios.pdf>
- García J, Avendaño R, Martínez J. El uso de la tecnología en la enseñanza de la anatomía en México y su comparación en la enseñanza internacional. *Rev. Fac. Med. UNAM*. 2014; 57: 31-39.
- Collins JP. Enseñanza de la anatomía. *Rev. Educ. Cienc. Salud*. 2009; 6 (1): 53.
- Guía de métodos y técnicas didácticas. 2013 [citado el 17 de febrero de 2017]; Disponible en: <http://www.junta-deandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/acsa>
- Gargallo B, Suárez J, Pérez C. El cuestionario Ceveapeu: un instrumento para la evaluación de las estrategias de aprendizaje de los estudiantes universitarios. *Relieve*. 2009; 15 (2): 1-31.

CORRELACIÓN DE COMPONENTES DEL CORDÓN UMBILICAL CON EL PESO FETAL

Maritza Pérez Mayorga, MD¹, Vicente José Carmona Pertus², Karen Viviana Coronado Castiblanco, Laura Juliana Giraldo Gallo³, Mateo Mauricio Useche Cortés

Resumen

El cordón umbilical está compuesto por tres vasos sanguíneos umbilicales que flotan en un líquido viscoso llamado gelatina de Wharton, estos son: una vena, que lleva sangre oxigenada, rica en nutrientes para el feto y dos arterias que transportan sangre desoxigenada, depletada de nutrientes. La cantidad y calidad de los nutrientes y oxígeno aportados son determinantes en el crecimiento fetal. El objetivo de este estudio es determinar los valores de los componentes del cordón umbilical en 45 pacientes atendidas en el Hospital Militar Central, entre las semanas 20 y 40 de gestación, y establecer su correlación con el peso fetal.

Palabras clave: área gelatina de Wharton, peso fetal, edad gestacional, vasos umbilicales.

CORRELATION OF COMPONENTS OF THE UMBILICAL CORD WITH FETAL WEIGHT

Summary

The umbilical cord is composed of three umbilical blood vessels that float in a viscous liquid called Wharton's jelly; including, a vein, which carries oxygenated blood rich in nutrients to the fetus, and two arteries that carry deoxygenated blood, depleted of nutrients. The quantity and quality of the nutrients and oxygen provided are determining factors in fetal growth. The objective of this study is to determine the values of the umbilical cord components in 45 patients treated at the Central Military Hospital, between weeks 20 and 40 of gestation, and establish their correlation with fetal weight.

Keywords: Wharton's Jelly area, fetal weight, gestational age, umbilical vessels.

Introducción

Morfología de la placenta y el cordón umbilical

La placenta es la estructura que, durante el embarazo, provee de nutrientes al feto a través del cordón umbilical, además del intercambio gaseoso, eliminación de productos de desecho y producción de hormonas para asegurar el bienestar y óptimo desarrollo del bebé (1).

La estructura placentaria incluye una placa decidual que se encuentra en contacto directo con la placenta, una placa coriónica que tiene las vellosidades coriónicas encargadas del anclaje a la placa decidual, estas poseen los capilares que se conectan al feto a través de los vasos umbilicales. Un espacio intervellosa que se encuentra entre el corion frondoso y la decidua basal. Por último, la membrana placentaria, que se interpone entre las

¹ Docente asistente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Internista, Endocrinóloga.

² Ginecólogo obstetra. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

³ Estudiantes de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

vellosidades y el endotelio capilar; a través de ella se efectúa la función transportadora desde la placenta al feto, y viceversa (1).

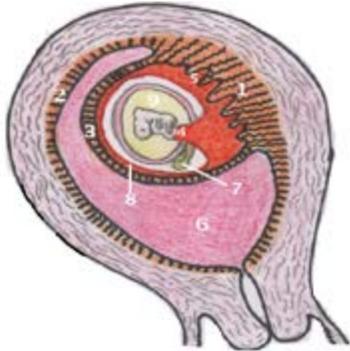


Figura 1. 1. Decidua basal, 2. Decidua parietal, 3. Decidua capsular, 4. Cordón umbilical, 5. Corion frondoso, 6. Cuidad uterina, 7. Saco vitelino, 8. Corion liso, 9. Cuidad amniótica. Tomado y modificado de (11).

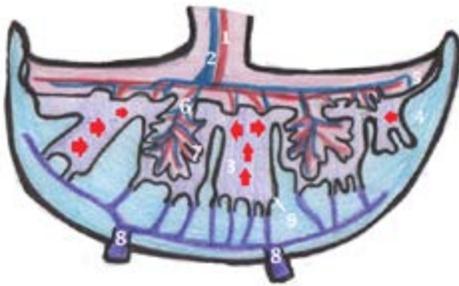


Figura 2. 1. Vena umbilical, 2. Arterias umbilicales, 3. Espacio intervelloso, 4. Decidua basal, 5. Corion liso, 6. Vellosidad primaria, 7. Vellosidades secundarias, 8. Arteria y vena endometrial, 9. Cubierta citotrofoblástica del corion frondoso. Dibujo original de Laura J. Giraldo

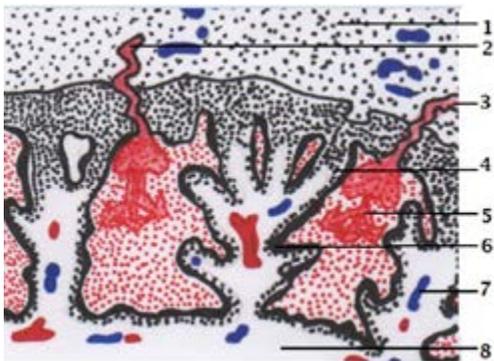


Figura 3. 1. Decidua basal, 2 y 3. Arteria espiral, 4. Citotrofoblasto, 5. Espacio intervelloso, 6. Sincitiotrofoblasto, 7. Vaso sanguíneo, 8. Lámina coriónica. Tomado y modificado de (10).

Del lado materno se encuentran de 15 a 20 cotiledones; pequeños abultamientos cubiertos por placa decidual basal, allí están incrustadas las vellosidades coriónicas que se comunican con los vasos endometriales para permitir el intercambio gaseoso. La placenta de término tiene un diámetro de 15 a 25 cm, un grosor de 3 cm y un peso entre 500 y 600 g (2).

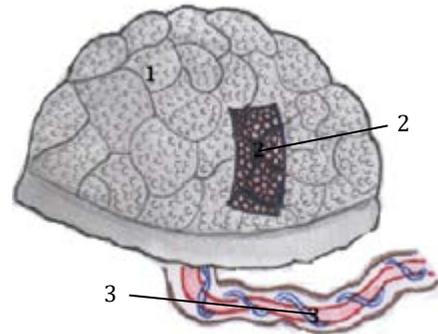


Figura 4. 1. Decidua basal, 2. Cotiledones, 3. Cordón umbilical. Tomado y modificado de (11).

El cordón umbilical está cubierto por el amnios y tiene una longitud entre 50 y 60 cm, su diámetro varía según la edad gestacional, 7,7 mm aproximadamente en la semana 17 y de 17,91 mm al término (3).

En el interior del cordón se encuentra una vena rodeada por dos arterias umbilicales, estos vasos son los encargados de llevar y recoger la sangre del feto, respectivamente. Se encuentran inmersos en un líquido denso llamado gelatina de Wharton (GW) rica en mucopolisacáridos, glicosaminoglicanos, ácido hialurónico y fibras de colágeno (I, III, IV, VI), que además almacena factores de crecimiento IGF-1, FGF, TGF estimulantes de la producción de matriz extracelular en grandes cantidades para mantener su consistencia (4,5).

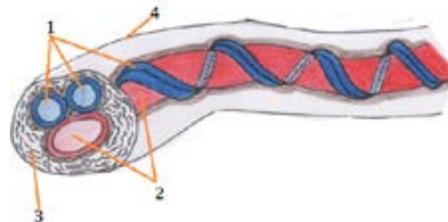


Figura 5. 1. Arterias umbilicales derecha e izquierda, 2. Vena umbilical, 3. Gelatina de Wharton, 4. Amnios. Dibujo original de Laura J. Giraldo

Actualmente, gracias al avance tecnológico, se pueden observar estas estructuras desde el punto de vista ultrasonográfico, e incluso determinar medidas que se correlacionan con parámetros diagnósticos como la edad gestacional y el crecimiento fetal.

Este crecimiento se mide objetivamente a través de parámetros establecidos ecográficamente, tomados de la cabeza, el abdomen y el fémur del feto.

Medidas ecográficas de biometría fetal

Medidas cefálicas: estas incluyen el diámetro biparietal y el perímetro cefálico. Se realizan localizando la tabla ósea de un extremo al otro (5).

Medidas abdominales: se realiza en un plano de sección axial del abdomen superior, midiendo su perímetro externo (5).

Medidas de huesos largos (fémur): se realiza por medio de una visión longitudinal del hueso, entre sus epífisis (5).

Revisando la literatura, existen algunos artículos que proponen nuevas medidas que se basan en la morfología del cordón umbilical (6-9). Planteando medir tanto el área de la gelatina de Wharton (AGW) como los diámetros de los componentes del cordón umbilical, como unas medidas que permiten la detección temprana de fetos con pesos excesivos o restringidos en su crecimiento. Este estudio buscó validar esta información para mujeres gestantes en nuestro país.

Materiales y métodos

En la segunda fase de la investigación se realizó un análisis de los datos biométricos fetales obtenidos en ultrasonidos de 45 pacientes gestantes que asistieron al Hospital Militar Central entre agosto de 2017 a noviembre de 2017, quienes tenían entre 20 y 40 semanas de gestación. Se obtuvo la aprobación de las pacientes a través de la firma del consentimiento informado, aprobado por comité de ética del Hospital Militar Central. Posteriormente, se procedió a la realización de la anamnesis materna. Se tomaron las medidas de biometría fetal estándar (diámetro biparietal, perímetro cefálico, longitud del fémur, perímetro abdominal), del cordón umbilical y del diámetro del cerebelo, por un único observador.

Las mediciones se realizaron con el ecógrafo Aloka Prosound, con el cual utilizando un traductor de alta resolución, se hace un corte transversal del cordón um-

bilical para obtener la imagen de los tres vasos, el área se puede obtener midiendo su diámetro o su perímetro, dependiendo la forma en la que se encuentren en el momento de la ecografía y a criterio del observador, y el ecógrafo arroja automáticamente el número correspondiente al área de las estructuras, tomando hasta dos decimales. Después, el área de las arterias y la vena umbilical se restan al área total del cordón umbilical para determinar finalmente el área de la gelatina de Wharton (AGW), método planteado por Ghezzi y col. (6).

Los datos recogidos se digitaron en una base de Excel, y luego al control de calidad, se procedió a su análisis para determinar los valores de referencia del área del cordón umbilical, el área de la vena y de las arterias, AGW, en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Con el programa estadístico SPSS fue establecida la presencia de correlación entre el área de la vena umbilical y el peso fetal estimado, el área de la gelatina de Wharton y el peso fetal estimado, el área arterial y el peso fetal estimado, el área total del cordón umbilical y el peso fetal estimado.

Resultados

Las medidas de correlación fueron establecidas mediante el índice de Pearson que arrojó un valor de 0,658 ($p = 0,002$) entre el área de la vena umbilical y el área de la gelatina de Wharton, un valor de 0,838 ($p = 0,000$) entre el área de la vena umbilical y el peso fetal estimado. Se encontró también un índice de correlación de 0,861 ($p = 0,000$) entre la gelatina de Wharton y el peso fetal estimado.

No hubo correlación entre el área total arterial y el área venosa, con un índice de correlación de 0,359 ($p = 0,13$), tampoco entre el área total de la arterial umbilical con el área de la gelatina de Wharton con un índice de $-0,078$ ($p = 0,75$). Ni entre el área arterial total con el peso fetal estimado, índice de 0,149 ($p = 0,54$).

La correlación entre el peso fetal estimado y el peso del recién nacido fue estadísticamente significativa ($p = 0,008$).

Discusión

A pesar de lo pequeño de nuestro tamaño de muestra existe poca variabilidad intraobservador, puesto que se obtuvo una correlación estadísticamente significativa en-

tre el peso estimado fetal y el peso del recién nacido ($p = 0,08$).

La correlación encontrada en este estudio observacional concuerda con lo reportado en la literatura (8,9). Respecto al hecho de que el aporte de nutrientes al feto, medido de manera indirecta a través de las áreas vascular venosa, total del cordón y área de gelatina de Wharton, determina el perfil del crecimiento expresado en el peso estimado y el peso al nacer.

Es probable que la no correlación entre el área arterial total y el peso fetal se deba a que algunos de los fetos tenían una de las arterias umbilicales pequeñas.

Estos resultados generan la necesidad de realizar un estudio en las poblaciones que permita establecer valores normales de áreas de cordón umbilical, que se conviertan en una de las medidas dentro del control prenatal que permitirían detectar tempranamente alteraciones del crecimiento fetal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener de manera directa o indirecta, algún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o laborales que puedan poner en peligro la validez de este estudio.

Agradecimientos

Este artículo es producto del Proyecto de Iniciación Científica-2526 de la Facultad de Medicina, avalado y

financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

Referencias

1. Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Caballero L. Medicina Fetal. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 2007. Cap. 2. p. 14.
2. Sadler TW. Embriología médica con orientación clínica. 10 ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires; 2008. Cap. 7; p. 99. Cap. 2; p. 14.
3. Bonilla-Musoles F, Machado LE. Ultrasonidos 3D-4D en obstetricia. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 2005. p. 136.
4. Pérez A, Donoso E. Obstetricia. 4.ª ed. Editorial Mediterráneo; 2011. Cap. 7. p. 145.
5. Pérez Sánchez A. Obstetricia. 4.ª ed. Editorial Mediterráneo. Cap. 33, Ultrasonografía en obstetricia; pp. 646-647.
6. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D'Addario V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18 (2): 121-125.
7. Afroze KH, Prabha SL, Chandrakala V, Deepak M. Sonographic estimation of umbilical cord cross-section area and its reference value in normal pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): AC04-AC06.
8. Rostamzadeh S, Kalantari M, Shahriari M, Shakiba M. Sonographic measurement of the umbilical cord and its vessels and their relation with fetal anthropometric Measurements. *Iran J Radiol* 2015;12(3): e12230.
9. Barbieri C, Cecatti JG, Surita FG, Costa ML; Marussi EF, Costa JV. Area of Wharton's jelly as an estimate of the thickness of the umbilical cord and its relationship with estimated fetal weight. *Reprod Health* 2011;4; 8:32.
10. Langman Embriología Médica. Editorial Médica Panamericana. Ed. 11. Madrid, España. 2006. Cap. 7. p. 11.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA DEL CA 19-9 EN ENFERMEDAD PANCREATOBILIAR BENIGNA Y MALIGNA: REPORTE DE DOS CASOS

Karen Sofía Corredor López¹, Daniela Fernanda Cruz Gómez¹, María Camila Cuéllar Manrique¹

Resumen

El antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) tiene valor como marcador sérico de cáncer pancreático y biliar, se pueden encontrar concentraciones elevadas en otras malignidades gastrointestinales; sin embargo, también se puede incrementar en patologías benignas principalmente que causan síndrome biliar obstructivo como pancreatitis o cirrosis, mostrándose como un falso positivo. En el presente artículo se presentan dos casos, el primero, de una paciente con cuadro clínico consistente en ictericia generalizada, asociado a deposiciones diarreicas. El segundo, de una paciente que consulta por dolor abdominal tipo cólico, asociado a emesis de contenido biliar, hiporexia, síntomas constitucionales e ictericia mucocutánea. En ambos casos con CA 19-9: > 700 U/mL. En quienes se sospecha patología biliar maligna. El objetivo de este artículo consiste en la evaluación del CA 19-9 como herramienta diagnóstica en patología biliar benigna y maligna, sus indicaciones, y recomendaciones a futuro para el uso de este marcador tumoral.

Palabras clave: CA 19-9, herramienta diagnóstica, falso positivo, patología biliar maligna, patología biliar benigna.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC EVALUATION OF CA 19-9 IN BENIGN AND MALIGNANT PANCREATHIOVAL DISEASE: TWO CASE REPORTS

Summary

The carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) has value as a serum marker of pancreatic and biliary cancer, and high concentrations can be found in other gastrointestinal malignancies; however, levels can also be increased in mainly benign pathologies that cause obstructive biliary syndrome such as pancreatitis or cirrhosis, showing as a false positive. In the present article two cases are presented; the first one, of a patient with a clinical picture consisting of generalized jaundice, associated with diarrheic stools. The second, of a patient who consulted for cramping abdominal pain, associated with emesis of biliary content, hyporexia, constitutional symptoms and mucocutaneous jaundice. In both cases with CA 19-9: > 700 U / mL in those who a malignant biliary pathology is suspected. The objective of this article is to evaluate the CA 19-9 as a diagnostic tool in benign and malignant biliary pathology, its indications, and future recommendations for the use of this tumor marker.

Keywords: CA 19-9, diagnostic tool, false positive, malignant biliary pathology, benign biliary pathology.

Introducción

El síndrome biliar obstructivo es la interrupción del tránsito de bilis del hígado al duodeno con el consecuente

incremento en niveles séricos de bilirrubina, que puede ser producto de causas benignas o malignas. Las etiologías benignas más frecuentes son la coledocolitiasis, el síndrome de Mirizzi, la pancreatitis crónica y la estenosis

¹ Estudiantes de la Facultad de Medicina, octavo semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: María Camila Cuéllar Manrique u0401756@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

secundaria a procedimiento quirúrgico; mientras que las malignas son el tumor de Klatskin y el adenocarcinoma de la cabeza del páncreas (1,2).

Dentro de las etiologías benignas, el síndrome de Mirizzi es una complicación infrecuente de la coledocistitis, presente en el 0,1% de los pacientes con colecistitis, el 1% de los pacientes con coledocistitis y el 0,7-2,7% de las colecistectomías realizadas (3). Clínicamente se caracteriza por la obstrucción de la vía biliar por la impactación de un cálculo en la bolsa de Hartman o el conducto cístico, comprimiendo el conducto hepático común y pudiendo originar una fístula colecistocolédociana o colecistoentérica (4,5).

Por otro lado, una de las malignidades más frecuentes es el tumor de Klatskin, un colangiocarcinoma (CC) perihiliar, caracterizado por ser agresivo, con una tasa de crecimiento lento y metástasis tardía, con propensión particular a la invasión de las estructuras vasculares del pedículo hepático y conductos biliares intrahepáticos; la sintomatología es inespecífica hasta estadios avanzados, lo que motiva un diagnóstico tardío y una supervivencia sin tratamiento quirúrgico baja, de entre 6 y 12 meses (5). Los síntomas más frecuentes asociados al tumor de Klatskin son: ictericia (90%), pérdida de peso y dolor abdominal (35%), prurito (26%) y colangitis aguda (10%) (6). Los tumores perihiliares pueden ser clasificados según el compromiso de uno o ambos conductos mediante la clasificación de Bismuth-Corlette (7) (figura 1).

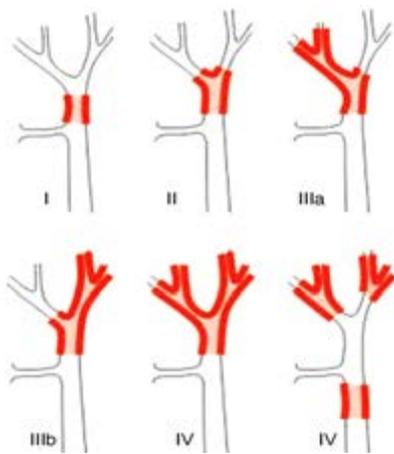


Figura 1. Clasificación de Bismuth-Corlette. Tipo I: tumor debajo la confluencia. Tipo II: compromiso de la confluencia. Tipos IIIa y IIIb: compromiso de la confluencia y el conducto biliar derecho (a) o izquierdo (b). Tipo IV: tumor en ambos hepáticos o multicéntricos. Tomado de (18).

El patrón de oro para su diagnóstico son los estudios imagenológicos como la ecografía de abdomen, la tomografía computarizada (TC) abdominal, la ecografía endoscópica, la colangiografía transparietohepática (CTPH) y principalmente la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). También se puede hacer uso de los hallazgos de laboratorio que sugieran un patrón colestático y marcadores tumorales; el antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) es el marcador tumoral empleado con mayor frecuencia; este se usa principalmente como marcador sérico de cáncer pancreático y biliar, pero puede también indicar malignidad gastrointestinal, de mama, pulmón y ginecológica (8). Se describen dos casos en los cuales se sospecha una patología neoplásica biliar debido a elevados niveles de CA 19-9 con diagnósticos y desenlaces distintos.

Presentación de casos

Caso 1

Se presenta el caso de una paciente femenina de 80 años de edad con antecedente de hipertensión arterial, quien consulta por cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en ictericia generalizada, asociado a deposiciones diarreicas. Al examen físico solo se evidencia ictericia mucocutánea generalizada. Cuadro hemático dentro de límites normales, perfil hepático con bilirrubina total (BT) de 13,98 mg/dL, bilirrubina directa (BD) de 10,74 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) de 257 U/L, alanino aminotransferasa (ALT) de 154 U/L y fosfatasa alcalina de 557 U/L. Se hospitaliza con diagnóstico de síndrome biliar obstructivo y se solicitan estudios de extensión. Se realiza ecografía hepatobiliar que evidencia: masa sólida de 101,4 × 77 mm en el lóbulo hepático derecho (segmentos V y VI), probablemente de origen neoplásico y dilatación de la vía biliar intrahepática, no se identifica la vesícula ni la vía biliar extrahepática. Para ampliar información sobre lesión hepática encontrada se solicita tomografía computarizada (CT) de abdomen contrastada que revela marcada dilatación de la vía biliar, masa en cabeza de páncreas y múltiples masas en el hígado.

En contexto de paciente con lesión hepática de posible origen neoplásico se solicitan marcadores tumorales y se encuentran: antígeno carcinoembrionario (ACE): 27,8 ng/mL, alfafetoproteína: 28 y CA 19-9: > 700 U/mL; además, se realiza ecografía biliopancreática endoscópica con posterior realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para evaluación detallada de la vía biliar, que reportaron: estenosis biliar

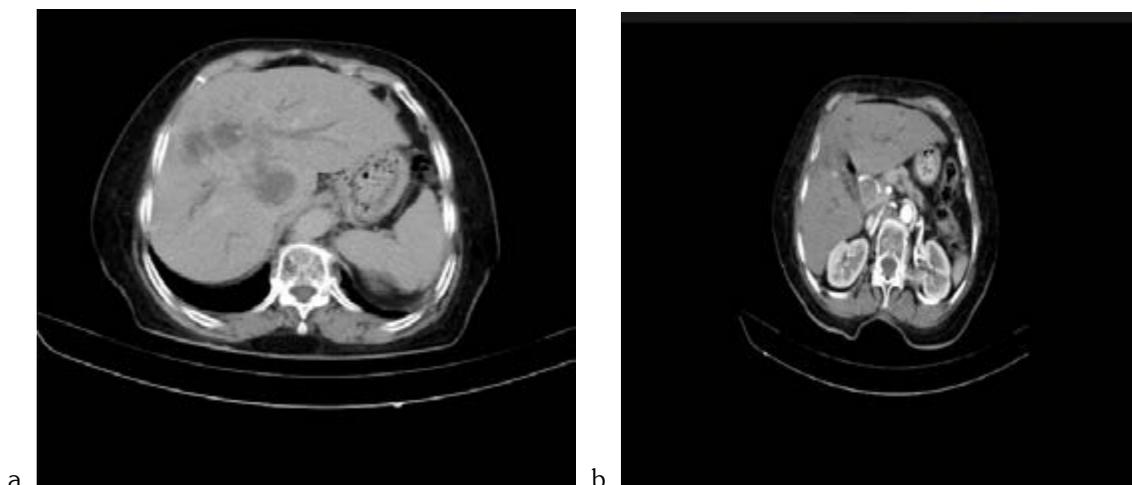


Figura 2. Tomografía axial computarizada de abdomen contrastado: a) Se observan múltiples áreas hipodensas en parénquima hepático, que posiblemente corresponden a lesiones neoplásicas, dilatación de la vía biliar intrahepática. b) Se observa lesión hipodensa en cabeza de páncreas. Fuente: los autores.

compleja a en la confluencia de los conductos hepáticos que compromete las tres ramas hepáticas principales, secundaria a neoplasia biliar compatible con tumor de Klatskin, dilatación de la vía biliar y adenopatías celiacas. Se realiza esfinterotomía y se intenta inserción de prótesis para drenaje biliar, fallida por angulación de la estenosis.

Con base en los hallazgos endoscópicos y demás estudios se establece diagnóstico de tumor de Klatskin, Bismuth Corlette tipo IV avanzado por metástasis hepática. Se determina que por el grado de compromiso intrahepático, la paciente no es candidata a manejo quirúrgico y se da indicación de derivación transparietohepática por radiología intervencionista. Desde el día 10 de hospitalización, la paciente tiene un deterioro clínico progresivo: desarrolla asistolia, es una paciente sin criterios de maniobras avanzadas de reanimación; finalmente, fallece.

Caso 2

Se presenta el caso de una paciente de 55 años de edad, sin antecedentes de importancia, que acude al servicio de urgencias por cuadro clínico de 12 horas de evolución consistente en dolor abdominal tipo cólico en mesogastrio que posteriormente se generaliza, asociado a emesis de contenido biliar, hiporexia, síntomas constitucionales dados por pérdida de peso subjetiva e ictericia.

Al examen físico se revela tinte icterico generalizado, abdomen doloroso a la palpación profunda en todos

los cuadrantes, signo de Murphy positivo, sin signos de irritación peritoneal. Cuadro hemático dentro de límites normales, perfil hepático con bilirrubina total de 11,76 mg/dl, bilirrubina directa 11,34 mg/dL, bilirrubina indirecta 0,42 mg/dL, (AST) aspartato aminotransferasa 165 U/l, (ALT) alanino aminotransferasa 285 U/l y fosfatasa alcalina 479 U/l. Se solicitan marcadores tumorales, encontrando CA 19-9: > 700 U/mL, alfafetoproteína: 3,3 ng/mL, antígeno carcinoembrionario (ACE): 2,4 ng/mL, y LDH: 280 U/L.

Se toma TC abdominal contrastado que evidencia imagen compatible con masa de cabeza de páncreas y ecografía de vías biliares donde se identifica dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, con colédoco proximal con un diámetro transversal de 13,1 mm.

Se considera probabilidad alta de coledocolitiasis por lo que se realiza ecoendoscopia con posterior colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) donde solo se identifica dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, coledocolitiasis múltiple y colangitis; se descarta masa en páncreas o vía biliar, por lo que se consideró CA 19-9 como falso positivo.

Una semana después se realizó colecistectomía laparoscópica con hallazgos de adherencia firme del colon transversal y duodeno a la vesícula biliar, vesícula escleroatrofíca sin cálculos en su interior, conducto cístico dilatado con diámetro de aproximadamente 12 mm, el

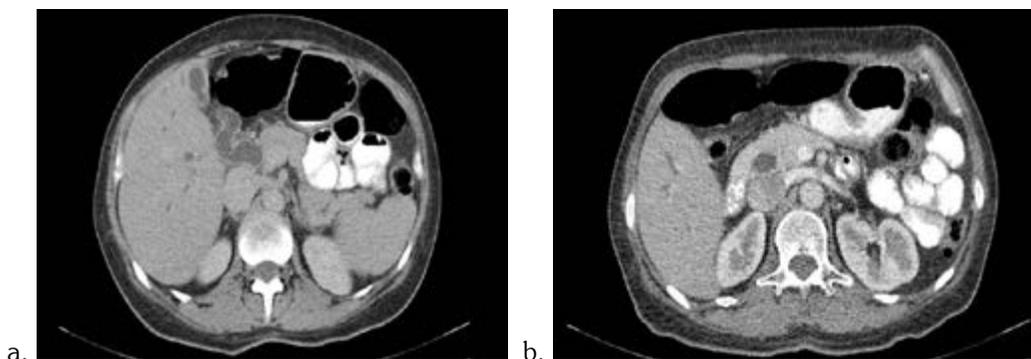


Figura 3. Tomografía axial computarizada con doble contra. a) Se observa vía biliar intra y extrahepática dilatadas, conducto colédoco con diámetro transversal de aproximadamente 13,1 mm. b) Se observa lesión hipodensa bien definida, localizada en cabeza de páncreas. Fuente: los autores.

cual genera compresión extrínseca de la vía biliar, compatible con síndrome de Mirizzi tipo I. Dos días después se da egreso con cita control por cirugía general.

Discusión

El CA 19-9 (antígeno de carbohidrato 19-9) es un marcador tumoral utilizado para diagnóstico, seguimiento y monitorización de patologías como el colangiocarcinoma, cáncer pancreático, adenoma pancreático, entre otros. Normalmente, se sintetiza en las células ductales ubicadas en el páncreas y el tracto biliar, así como en el epitelio gástrico, endometrial, salival y de colon (9). Dicho marcador también puede alterarse en escenarios benignos (colangitis, colecistitis, coledocolitiasis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria y hepatitis viral), obstaculizando el reconocimiento de una patología benigna o maligna (10).

El síndrome biliar obstructivo de diferentes etiologías, puede elevar dichos marcadores, generando falsos positivos, tal y como se describe en los casos expuestos, en los cuales se presentan dos casos de síndrome biliar obstructivo, ambos con CA 19-9 elevado (> 700 U/mL) siendo un caso de origen maligno y el otro benigno. De ahí la importancia de evaluar su aplicabilidad como herramienta diagnóstica valorando su sensibilidad y especificidad, otros usos y el valor de referencia que debería utilizarse para generar un diagnóstico diferencial entre una patología maligna y benigna.

La razón por la cual los niveles de CA 19-9 pueden elevarse en el contexto de hiperbilirrubinemia puede deberse a que factores como la inflamación o estasis biliar, pueden generar proliferación de las células epiteliales

biliares, secretadoras de mucina, que contiene el CA 19-9, aumentándolo a nivel sérico (10,11); por esto se esperaría que en una patología benigna los niveles desciendan luego del drenaje biliar, siendo este un factor que se debe tener en cuenta en el establecimiento de la etiología de la enfermedad biliar obstructiva. Se recomienda utilizar el CA 19-9 con fines diagnósticos realizando un seguimiento periódico (luego de dos a tres semanas) para evaluar la fluctuación, teniendo en cuenta que en el caso de malignidad el nivel de CA 19-9 podría aumentar o bien mantenerse elevado (12,13). Así mismo, una elevación persistente del CA 19-9 no debe ser utilizada como herramienta diagnóstica (14), por lo que tendrá que hacerse el seguimiento de niveles de CA 19-9 junto con el uso de estrategias clínicas, radiológicas y la evaluación con citología y patología para esclarecer el diagnóstico (11).

Respecto al caso número dos, la elevación del CA 19-9 secundario a síndrome de Mirizzi se genera por el mismo mecanismo antes mencionado, y se debe considerar como otro diagnóstico diferencial ante el aumento de dicho marcador, en estos casos se recomienda evaluar junto con el CA 19-9 otros marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario y la alfafetoproteína que permiten evaluar la condición de malignidad o benignidad de la patología en estudio, ya que se encontró que estos no se elevan en este síndrome (12), lo cual es posible evidenciar en los dos casos reportados.

A lo largo del tiempo se han realizado varios estudios respecto al valor que debería tenerse en cuenta para evaluar la malignidad de una patología, en relación con procesos biliares obstructivos que generen un aumento de la bilirrubina, como se muestra en los casos presentados. Min

Seong Kim y colaboradores determinaron que el valor de referencia del CA 19-9 es de 37 u/mL (sensibilidad: 86%, especificidad: 39%), y se debería considerar la posibilidad de ictericia obstructiva secundaria a malignidad si el CA 19-9 es mayor de 38 U/mL (sensibilidad: 62% y especificidad: 88%), luego de drenaje biliar (10). Otros estudios consideran debería tomarse el valor de 90 u/ml (sensibilidad: 95% y especificidad: 61%) luego de drenaje biliar (11).

En cuanto a la utilidad del CA 19-9 se encontró que este permite evaluar la posibilidad de resecabilidad con un valor de 203,96 U/mL (sensibilidad: 83,7% y especificidad: 80%) (15); así mismo, un valor de 103,0 U/mL se asocia baja sobrevida luego de tratamiento paliativo o quirúrgico (16), lo que permite tomar al CA 19-9 como un factor importante a la hora de una decisión quirúrgica en pacientes con tumor de Klastkin (17).

Conclusiones

La presencia de colestasis, modifica la sensibilidad y especificidad del CA 19-9, para el diagnóstico de neoplasias malignas pancreatobiliares, por lo que en presencia de ictericia de origen obstructivo, se ha propuesto, que el punto de corte debe ser mayor al valor de referencia (37U/mL), ofreciendo así, un mejor rendimiento diagnóstico en la diferenciación entre enfermedad benigna y maligna. Una vez resuelta la colestasis, por medio de drenaje biliar, la normalización de los niveles del marcador es altamente sugestiva de patología benigna, y la persistencia de niveles elevados de malignidad. Por lo anterior, se recomienda el uso de CA 19-9 con fines diagnósticos realizando un seguimiento periódico, luego de dos a cuatro semanas después de la realización del drenaje biliar.

Teniendo en cuenta que existen muchas discrepancias con relación al valor que debe tomarse como punto de corte, el marcador CA 19-9 no debe ser utilizado en forma individual, pero sí como un apoyo a la historia clínica y a la sospecha de patología pancreatobiliar maligna, realizando un adecuado diagnóstico diferencial de patologías benignas como el síndrome de Mirizzi, descrito en este reporte. El uso del CA 19-9, asociado a estudios imagenológicos y a otros marcadores tumorales, como: alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario, permiten mejorar en forma importante su rendimiento diagnóstico en el contexto de patología pancreatobiliar maligna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en lo relacionado con la información consignada en este artículo.

Referencias

1. Kurt M, Onal IK, Parlak E, Shorbagi A, Kekilli M, Ibis M, et al. Do metabolic alterations serve as biochemical markers in the diagnosis of malignant biliary obstruction? An observational study. *Eur J Gastroenterol Hepatol Wolters Kluwer Heal Eur J Gastroenterol Hepatol*. Lippincott Williams & Wilkins. 2010;22(22):58-6058.
2. Ince AT, Yildiz K, Baysal B, Danalioglu A, Kocaman O, Tozlu M, et al. Roles of serum and biliary CEA, CA19-9, VEGFR3, and TAC in differentiating between malignant and benign biliary obstructions. *Turkish J Gastroenterol*. 2014;25(2):162-9. doi: 10.5152/tjg.2014.6056.
3. Palacios Martínez D, Gutiérrez López M, Gordillo López FJ. Síndrome de Mirizzi, una causa infrecuente de ictericia obstructiva. *Semergen*. 2011;37:167-9. DOI: 10.1016/j.semereg.2010.10.008
4. Ibrarullah M, Mishra T, Das AP. Mirizzi syndrome. *Indian J Surg*. 2008;70(6):281-287. doi: 10.1007/s12262-008-0084-y
5. Sampson J, Ferrer J, Sánchez-Cabus S, Calatayud D, Pavel MC, Fondevila C, et al. Klatskin Tumor: Diagnosis, Preoperative Evaluation and Surgical Considerations. *Cir sp*. 2015;3:552-60. doi: 10.1016/j.ciresp.2015.07.003.
6. Faculty M, Sad N, Faculty M, Surgery T, Sad N. Origin and pathological tumor: A case report and characteristics of literature review case report. 2012;65-70.
7. Llano RC. Tumor de la confluencia hiliar hepática (Klatskin). *Problemas clínicos*. 2011;26(2):121-130.
8. Korkmaz M, Sel H. Extraordinarily elevated serum levels of CA 19-9 and rapid decrease after successful therapy: A case report. 2010;(4):461-3.
9. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:247-60. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15.
10. Seong Kim M, Joo Jeon T, Young Park J, Choi J, Chang Shin W, Eun Park S, et al. Clinical Interpretation of Elevated CA 19-9 Levels in Obstructive Jaundice Following Benign and Malignant Pancreatobiliary Disease. *Korean J Gastroenterol*. 2017;70(2):96-102. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.70.2.96>
11. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg*. 2009; 198(3):333-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.031
12. Mann V, Edwards R, Ho S, Lau W, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: Clinical interpretation and in-

- fluence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26(5):474-9.
13. Katsanos KH, Kitsanou M, Christodoulou DK, Tsianos E V. High CA 19-9 levels in benign biliary tract diseases Report of four cases and review of the literature a b a. *Eur J Intern Med*. 2002;13:132-5.
 14. Kim BJ, Lee KT, Moon TG, Kang P, Lee JK, Kim JJ, et al. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? *Dig Liver Dis*. 2009; 41(5):364-9. doi: 10.1016/j.dld.2008.12.094.
 15. Hu H, Mao H, Tan Y, Shrestha A, Ma W, Yang Q, et al. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus*. 2016;5:551. doi: 10.1186/s40064-016-2181-x
 16. Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, Cardoso H, Lopes S, Pereira P, et al. CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24:114-21.
 17. Cravo M. Is CA 19-9 of Any Help in the Management of Cholangiocarcinoma? *GE Port J Gastroenterol*. 2017; 24:108-9.
 18. Molina V, Sampson J, Ferrer J, Sanchez-Cabus S, Calatayud D, Pavel MC, et al. Tumor de Klatskin: Diagnóstico, evaluación preoperatoria y consideraciones quirúrgicas. *Cirugía Española*. 2015;93(9):552-60.

VÓLVULO CECAL SECUNDARIO A TORSIÓN DE TUMOR OVÁRICO QUÍSTICO

REPORTE DE CASO

Dinael Mauricio García Sissa¹, Jency Fernanda Pedraza Chaparro², Juan Sebastián Montealegre Claros^{2}*

Resumen

De las causas de obstrucción intestinal, el vólvulus cecal solo representa el 1%; sin embargo, es una patología de suma importancia dada su gravedad y evolución natural. Su etiología es multifactorial, la clínica es inespecífica y es un reto diagnóstico para el personal médico. Presentamos un caso clínico de una mujer de 48 años sin antecedentes clínicos, de consulta con cuadro de abdomen agudo por vólvulus cecal secundario a un quiste ovárico; el diagnóstico fue dado por laparotomía exploratoria. Nuestro objetivo es ratificar que la presentación clínica no es siempre sugestiva de enfermedad por vólvulus y es necesario el apoyo diagnóstico radiológico y el manejo en conjunto por un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: abdomen agudo, obstrucción intestinal, vólvulus intestinal, enfermedad cecal, quiste ovárico, isquemia mesentérica, laparotomía.

SECONDARY CECAL VOLVINE TO TORSION OF OVARIAN CYSTIC TUMOR CASE REPORT

Summary

Of the causes of intestinal obstruction, cecal volvulus only represents 1%; however, it is a pathology of great importance given its severity and natural evolution. Its etiology is multifactorial, the clinic is nonspecific, and it is a diagnostic challenge for medical personnel. We present a clinical case of a 48-year-old woman without any medical history, and with acute abdominal symptoms due to cecal volvulus, secondary to an ovarian cyst. A diagnosis was made using exploratory laparotomy. Our objective is to confirm that the clinical presentation does not always suggest volvulus disease, and that radiological diagnostic support and joint management by a multidisciplinary team is necessary.

Keywords: acute abdomen, intestinal obstruction, intestinal volvulus, cecal disease, ovarian cyst, mesenteric ischemia, laparotomy.

¹ Médico interno.

² Estudiantes de XI semestre. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Juan Sebastián Montealegre Claros, u0401644@unimilitar.edu.co, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ra núm. 49-00, Bogotá, Colombia.

Introducción

La palabra *vólvulus* proviene del latín *volvere* que significa “giro”. El primer reporte de vólvulus cecal fue realizado por Rokitansky en 1841 como causa de estrangulación intestinal, esta patología es descrita como la torsión del ciego en torno a su propio mesenterio afectando al colon ascendente y al íleon terminal (1-3).

El vólvulus colónico es la segunda causa de obstrucción del intestino grueso; en primer lugar están las neoplasias (carcinoma colorrectal) y en tercer lugar la diverticulitis complicada; dentro de las causas de vólvulus colónico cerca del 60-75% de los casos corresponden al sigmoides, 25-40% al cecal y entre el 1-4% al transversal (2, 4-6).

Esta patología es poco frecuente pues corresponde solo al 1-1,5% de todas las causas de obstrucción intestinal. Afecta generalmente a mujeres jóvenes (menores de 60 años) y su incidencia se incrementa 5% por año; sin embargo, es un reto diagnóstico pues la incidencia sigue siendo baja (2,7,8), 1 por millón de personas/año, la clínica no es precisa y los hallazgos radiológicos son poco específicos, lo que es preocupante considerando que es una enfermedad muy grave y que necesita de un tratamiento precoz (2-4).

La etiología de los vólvulus del intestino grueso podría considerarse multifactorial, algunos factores de riesgo como la constipación crónica, la dieta alta en fibra, el uso frecuente de laxantes, historia de laparotomía y la predisposición anatómica, son comunes en la mayoría de los casos (4,6).

Para que se produzca esta patología son necesarias dos condiciones: un fallo o laxitud de la fijación peritoneal y un punto fijo que sirva de eje de rotación, como adherencias, una masa abdominal, el útero gestacional o adenopatías. Aproximadamente, el 2% de los vólvulus se resuelve espontáneamente; sin embargo, cuando la rotación es mayor de 180° incrementa el riesgo de complicaciones (obstrucción intestinal, isquemia o necrosis con perforación) (4,6,7).

El incremento de la presión intraluminal secundario a la obstrucción, asociado al fenómeno de compresión mecánica, disminuye la perfusión de la mucosa y posteriormente genera isquemia y necrosis del intestino, lo que permite la translocación bacteriana y resulta en un estado de choque mixto (séptico y cardiovascular), ade-

más de otras complicaciones como la obstrucción intestinal, isquemia o necrosis con perforación (4).

La rotación anatómicamente puede ser de tres tipos (figura 1). En el 45% de los casos, el ciego rota sobre su eje longitudinal (vólvulo axial) y se sitúa en el cuadrante inferior derecho. En otro 45% de los casos, el ciego gira en sus ejes longitudinal y transversal (torsión en bucle) para colocarse en el cuadrante superior izquierdo. En el 10% restante, el ciego se dobla hacia delante sin torsión, para ocupar el centro del abdomen “báscula cecal” (7).

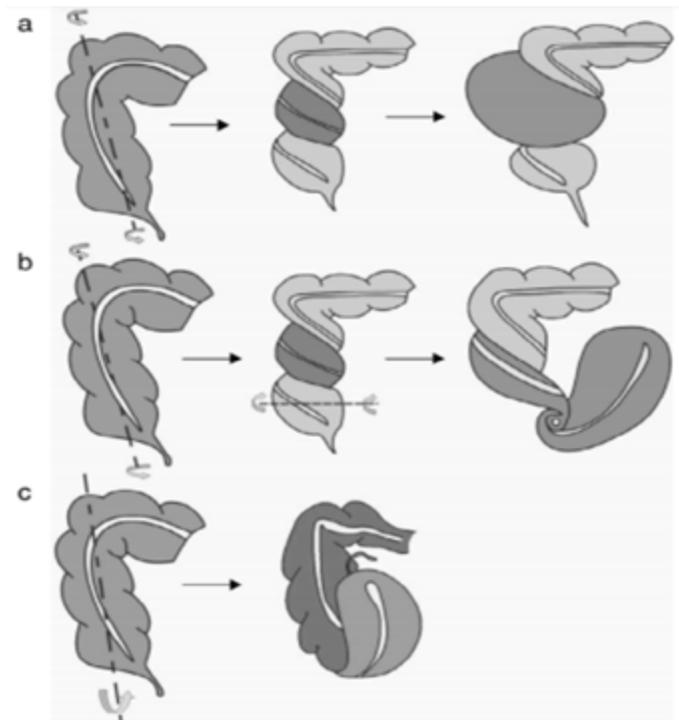


Figura 1. Esquema de los 3 tipos de vólvulos cecales. a) Giro en el plano axial. El ciego gira en torno a su eje longitudinal y permanece en los cuadrantes derechos. b) Giro en bucle. El ciego gira en torno a dos ejes. En primer lugar, en su eje longitudinal y posteriormente, respecto a su eje transversal para desplazarse a los cuadrantes izquierdos. c) Báscula cecal. El ciego se dobla anteriormente ocupando una posición central y anterior en el abdomen. No existe un punto de torsión (7).

Las manifestaciones clínicas no son específicas, el dolor abdominal puede ser de diferentes intensidades, intermitente o totalmente catastrófico, dependiendo del tiempo de evolución de la obstrucción y de su gravedad. Las náuseas o emesis y la distensión abdominal son los síntomas más comunes; sin embargo, no son específicos

del cuadro obstructivo y, aún presentes, no son útiles para diferenciar entre las múltiples causas de obstrucción intestinal (6-10).

Dentro de las ayudas diagnósticas que se utilizan, la radiografía de abdomen simple que muestra un ciego dilatado con un gran nivel hidroaéreo único que puede tener una localización ectópica. El desplazamiento medial de la válvula ileocecal produce cambios en la silueta del ciego que tiene forma de “riñón” o “grano de café” entre 44-56% con una o varias haustras, siendo este uno de los signos más frecuentes en esta patología. Es posible observar una dilatación importante de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos, sin o con poco gas en el colon distal; no obstante, la radiografía está alterada en menos del 20% de los casos de obstrucción intestinal por vólvulus cecal (1, 5, 6, 9).

En el diagnóstico diferencial debe considerarse el vólvulo del colon sigmoides, que se da principalmente en pacientes mayores y tiene forma característica de “U” invertida; la dilatación del colon secundaria a tumores o diverticulitis, en la que la TAC muestra la causa obstructiva; el síndrome de Ogilvie y el íleo paralítico, en los que las asas del intestino delgado están también dilatadas, y el megacolon tóxico, que no presenta haustras.

El tratamiento de elección es estrictamente quirúrgico. En el caso de que el ciego sea viable consiste en una cecopexia, que tiene tasas de morbilidad y recurrencia bajas. La hemicolectomía derecha con íleo transversal anastomosis es la opción quirúrgica más aceptada, cuando ya hay isquemia, el tratamiento es la resección íleo cecal, hemicolectomía e ileostomía con fístula mucosa distal. A continuación, presentaremos un caso de obstrucción intestinal debido a vólvulo cecal con el fin de ratificar que la presentación clínica no es siempre sugestiva de enfermedad por vólvulos y es necesario el apoyo diagnóstico radiológico y el manejo en conjunto por un equipo multidisciplinario (1, 2, 5, 8).

Caso clínico

Paciente femenina de 48 años de edad, ama de casa, sin antecedentes médicos personales ni familiares; ingresa al servicio de urgencias de SubRed Sur USS. Hospital Meissen, con cuadro clínico de aproximadamente 8 horas de evolución que consiste en dolor abdominal generalizado de predominio en epigastrio, de alta intensidad, tipo opresivo, constante, sin irradiación ni atenuantes; asociado a múltiples episodios eméticos de contenido hialino,

distensión abdominal progresiva y ausencia de deposiciones en las últimas 24 horas. Paciente previamente sana, niega fiebre, no refiere síntomas constitucionales, asintomática cardiorrespiratoria y genitourinaria.

En el examen físico se encontró a la paciente en malas condiciones generales, alerta, orientada en tiempo, persona y lugar, álgica (EVA: 9/10), taquicárdica (FC: 122 lpm), taquipneica (FR: 35 rpm), con hipotensión arterial (TA: 96/70 mmHg), con inadecuada saturación de oxígeno con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) ambiente (85%), abdomen distendido, con ruidos peristálticos presentes, doloroso a la palpación profunda y superficial de predominio en epigastrio con signos de irritación peritoneal ausentes, extremidades frías con llenado capilar menor a 3 segundos, pulsos distales simétricos y taquifírmicos.

Sin embargo, debido al cuadro clínico de la paciente se enfocó como una posible pancreatitis aguda severa llevándola inmediatamente a la unidad de reanimación, donde se inició reanimación hídrica con bolo de 2.000 cc de SSN 0,9% seguido de infusión a 150 cc/hora, soporte vasopresor con noradrenalina a 0,03 mcg/Kg/min por acceso venoso central subclavio derecho y ventilatorio con Venturi al 35%, se ajustó analgesia con dipirona 2,5 gr. endovenosos cada 6 horas. Se solicitó hemograma, función renal, hepática, tiempos de coagulación, electrocardiograma, electrolitos en suero, amilasa sérica, radiografías simples de tórax y abdomen.

El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal, con adecuado eje cardiaco, sin bloqueos, ni hallazgos de isquemia, lesión o necrosis. Los paraclínicos revelaron leucocitosis con neutrofilia, anemia leve normocítica normocromica heterogénea, sin alteración plaquetaria, tiempos de coagulación conservados. Función renal con lesión renal aguda AKIN 1, hipokalemia e hipocalcemia leves. La amilasa sérica, transaminasas y bilirrubinas estaban dentro de rangos normales. Los gases arteriales mostraron acidosis metabólica severa compensada con alcalosis respiratoria, no se reporta lactato.

La radiografía simple de tórax fue normal y la radiografía simple de abdomen en bipedestación reveló gran distensión intestinal con el signo de “grano de café” (figura 2). Tras la valoración por servicio de cirugía general, la paciente se encontraba en regulares condiciones generales, con mejoría del compromiso hemodinámico, el abdomen distendido, ausencia de ruidos peristálticos, doloroso a la palpación superficial y con signos de irrita-

ción peritoneal, por lo que se consideró que la paciente cursaba con abdomen agudo posiblemente por secundario vólvulus del colon y se decidió llevar a laparotomía exploratoria, previa firma de consentimiento informado.



Figura 2. Radiografía simple de abdomen en bipedestación, nótese la gran distensión intestinal, ausencia de gas distal y la presencia del signo de "grano de café". Este se produce por la imagen central creada por el contacto de las paredes mediales del asa volvulada y las paredes laterales que dan lugar a los bordes del "grano". Fuente: los autores.

Intraoperatoriamente se evidenció obstrucción intestinal secundaria a vólvulus cecal, asociada a necrosis extensa del colon derecho e íleon distal (figura 3), secundarios a torsión de masa ovárica quística derecha de 12 cm de diámetro (figura 4) cuyo pedículo daba dos vueltas sobre el mesocolon derecho. Se procedió a realizar devolvulación con posterior ooforectomía derecha y hemicolectomía derecha (desde íleon distal hasta colon transversal); finalmente, se realizó ileotransversostomía y fístula mucosa. El tumor ovárico y porción de colon resecados fueron enviados a patología para su estudio. No existió ninguna complicación intraoperatoria y, posteriormente, la paciente fue llevada a la unidad de cuidados intensivos para su recuperación.



Figura 3. Vólvulus cecal con necrosis extensa de todo el colon derecho y del íleon distal. Fuente: los autores.



Figura 4. Masa ovárica quística derecha de aproximadamente 12 cm de diámetro. Fuente: los autores.

Discusión

Dentro de las causas de obstrucción intestinal el vólvulus solo representa el 1%, sin embargo, es una patología de suma importancia por su gravedad y evolución natural (2,3). El vólvulus cecal, por su parte, es el segundo en presentación dentro de los vólvulus del colon, siendo superado solo por el de sigmoides, sus etiologías son múltiples, desde masas intestinales hasta adenopatías y su tratamiento definitivo es quirúrgico (1,2,5,6,9).

El vólvulus provocado por quiste ovárico es la causa más común de vólvulus en recién nacidos; sin embargo, esta

causa no es frecuente en la población adulta por lo que este caso es exótico y singular (11).

La clínica del vólvulus es variable y poco específica, lo más común es ver la presentación de dolor abdominal, distensión abdominal, constipación y náuseas o emesis, en particular, para este caso la paciente presentaba la clínica típica de obstrucción intestinal, lo que supone enfocar desde un principio el manejo médico adecuado para la sospecha diagnóstica; no obstante, la condición clínica de la paciente demandaba un estudio amplio de posibles causas que explicaran el deterioro clínico que presentaba, por lo que el enfoque dado inicialmente no es incorrecto, así mismo, el manejo médico inicial y el soporte brindado fueron logrados de manera adecuada (6-10).

Para aclarar la sospecha diagnóstica es útil la ayuda imagenológica, la radiografía de abdomen es por excelencia el estudio inicial; comúnmente en los casos de vólvulus de ciego este se encuentra dilatado con un gran nivel hidroaéreo único que puede tener una localización ectópica. El desplazamiento medial de la válvula ileocecal produce cambios en la silueta del ciego que tiene forma de “riñón” o “grano de café” entre 44-56% con una o varias haustras, siendo este uno de los signos más frecuentes en esta patología. En particular, para nuestro caso, encontrar este signo hizo evidente el diagnóstico, cabe recalcar el hecho de que los cambios radiológicos no están presentes en todos los casos de vólvulus cecal (1,5,6,9,12).

El manejo de la enfermedad por vólvulos depende de muchos factores, como la viabilidad intestinal, la gravedad, la condición clínica y el estado hemodinámico del paciente. Está demostrado que la mortalidad global está directamente relacionada con la presencia o ausencia de gangrena y con el tipo de cirugía, si es electiva o realizada de urgencias, en este último escenario la mortalidad reportada es del 7% al 15% cuando el intestino se encuentra viable, y hasta del 41% en presencia de gangrena. Si la cirugía es electiva, la mortalidad disminuye (2,3).

La cirugía laparoscópica es una opción con varios beneficios como recuperación posquirúrgica más rápida, disminución del dolor posquirúrgico y de los días de estancia hospitalaria, además de recuperación temprana de la función intestinal y una mejor estética, puede realizarse de forma electiva y de urgencia. Respecto a nuestro

caso clínico, el grado de mortalidad era elevado no solo por la intervención de urgencia sino por la extensa necrosis del intestino que se evidenció al realizar la operación. Si bien, la hemicolectomía derecha con anastomosis íleo-transverso es la opción quirúrgica más aceptada, para este caso la viabilidad intestinal estaba en extremo comprometida, es por ello por lo que la ileostomía con fístula mucosa distal fue la elección correcta. No se realizó la cirugía por vía laparoscópica a falta de insumos, sin embargo, los resultados fueron excelentes. Respecto a la destorsión no quirúrgica ha sido mejor estudiada en vólvulo sigmoideo, y no existe información definitiva del momento adecuado para realizar la cirugía, algunos autores proponen un retraso de 3 a 4 semanas antes de la cirugía electiva, otros refieren que un intervalo de 2 a 3 días es adecuado para la preparación del intestino y la optimización de las condiciones del paciente lo que ofrece diferentes ventajas y disminuye la mortalidad (2,3,7).

Conclusiones

El vólvulus cecal es una condición clínica poco común de origen multifactorial. La mortalidad relacionada con la patología incrementa con la presencia de gangrena o la posibilidad de perforación intestinal, es por eso por lo que es indispensable su rápida identificación. Sin embargo, la presentación clínica es inespecífica y no tiene un patrón característico, los paraclínicos no son de alta utilidad sino hasta etapas muy avanzadas y las ayudas imagenológicas son de gran ayuda, pero no son diagnósticas en su totalidad.

Por lo anterior, el diagnóstico de vólvulus, específicamente el cecal, es un reto para el personal médico. Una vez identificado el vólvulus se debe manejar de manera rápida por devolvulación no quirúrgica si la condición clínica y anatómica lo permite o quirúrgica (si el compromiso es grave) de forma pronta a fin de evitar complicaciones aún más severas.

Conflicto de intereses

Los autores no declaramos ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A la SubRed Sur USS. Hospital Meissen, sitio de nuestra rotación de cirugía general y lugar de nuestro año de internado.

Referencias

1. Gingold D, Murrell Z. Management of colonic volvulus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(4):236-43.
2. Ramírez-Ramírez MM, et al. Colectomía derecha laparoscópica electiva por vólvulo cecal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Cirugía y cirujanos.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.03.003>
3. López Pérez E, Martínez Pérez MJ, Ripolls González T, Villa Miralles R, Flores Blasco L. Vólvulo cecal: características en imagen. *Radiología.* 2010;52(4):333-41.
4. Perrot L, Fohlen A, Alves A, Lubrano J. Management of the colonic volvulus in 2016. *Jviscsurg.* 2016;153(3):183-192.
5. Jaffe T, Thompson WM. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology.* 2015;275(3):651-63.
6. Mustafa H, Fatih B, Orhan A. Cecal Volvulus. *Indian J Surg.* 2012;74(6):476-479.
7. Ibáñez Sanz L, Borrueal Nacenta S, Cano Alonso R, Díez Martínez P, Navallas Irujo M. Vólvulos del tracto gastrointestinal. Diagnóstico y correlación entre radiología simple y tomografía computarizada multidetector. *Radiología.* 2015;57(1):35-43.
8. Rodríguez-Hermosa JI, et al. *Cir Esp.* Obstrucción intestinal por vólvulo de ciego. 2004;78(6):385-7.
9. Anil B, M Jagan M, Sridhar R. Cecal Volvulus-A Diagnostic Challenge. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):PJ01.
10. Consorti ET, Liu TH. Diagnosis and treatment of cecal volvulus. *Postgrad Med J.* 2005;81:772-776.
11. Torres, V. Guelfand, M. Vólvulo intestinal intrauterino asociado a torsión de quiste ovárico como causa de sufrimiento fetal y abdomen agudo neonatal. Caso clínico. *Rev. Ped. Elec.* 2010;7(2):31-33.
12. Berger JA, van Leersum M, Plaisier PW. Cecal volvulus: Case report and overview of the literature. *Eur J Radiol Extra.* 2005;55(3):101.

INMUNOPATOGENIA DEL VIH

Daniel Felipe Plaza Martínez¹, Diana Pachón Barinas²

Resumen

El VIH es un virus de la familia *Retroviridae*, del género de los Lentivirus, el cual se caracteriza por ser virus RNA (+) bicatenario, con envoltura, cuya característica principal está dada por su capacidad de replicarse a partir de intermediarios de DNA mediante la enzima transcriptasa inversa. Esta enzima permite convertir segmentos de RNA en copias de DNA de doble cadena, que se incorporarán posteriormente en los cromosomas de las células huésped, permitiendo no solo sintetizar proteínas y componentes necesarios para su replicación, sino que también le da la capacidad de ser virus latentes: lentivirus (1,24,25).

El VIH es el causal del SIDA. Además, el virus tiene un especial tropismo por las células de la respuesta inmune, principalmente los linfocitos T CD4 (gp120 X4), macrófagos (gp120 R5), o ambos (gp120 X4/R5) (1). Existen dos serotipos, VIH-1 y VIH-2 (39), el primero es la cepa más virulenta ya que la proteína *nef* del VIH-1 muta y hace que esta proteína sea uno de los señalizadores más inmunorrepresentativos, además, favorece la estimulación exagerada y sin control del sistema inmune (2,26,48). Los virus son capaces de escapar de la acción de las células defensoras del organismo y pueden multiplicarse sin control, aumentando el deterioro del sistema inmunológico. El VIH-2 es menos frecuente y se encuentra predominantemente en la región del África occidental (1).

Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión de lo que se conoce hasta hoy sobre la inmunopatogenia del VIH.

Palabras clave: HIV, infección, virus, lentivirus, HIV-1, HIV-2.

HIV IMMUNOPATHOGEN

Summary

HIV is a virus from the *Retroviridae* family, belonging to the Lentiviruses genus, which is characterized as double-stranded RNA virus (+), with enveloping, whose main characteristic is given by its ability to replicate from DNA intermediaries through the reverse transcriptase enzyme. This enzyme allows the conversion of RNA segments into double-stranded DNA copies, which are later incorporated into the chromosomes of the host cells, allowing, not only the synthesis of proteins and components necessary for their replication, but also the ability to be the latent viruses: Lentivirus (1,24,25).

HIV is the cause of AIDS. In addition, the virus has a special tropism for the cells of the immune response, mainly CD4 T lymphocytes (gp120 X4), macrophages (gp120 R5), or both (gp120 X4 / R5) (1). Two serotypes exist, HIV-1 and HIV-2 (39); the first one is the most virulent strain since the *nef* protein of HIV-1 mutates and converts this protein into one of the most immunorepresentative signalers, and in addition, it promotes exaggerated stimulation without control of the immune system (2,26,48). Viruses are able to escape the action of the organism's defending cells and can multiply without control; hence, increasing the deterioration of the immune system. HIV-2 is less frequent and is predominantly found in the West African region (1).

The purpose of this article is to review what is known, up to now, about the immunopathogenesis of HIV.

Keywords: HIV, infection, virus, lentivirus, HIV-1, HIV-2.

¹ Estudiante de VI semestre de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, danielplazamartinez@gmail.com

² Docente asociada de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Introducción

Forma de contagio

La transmisión sexual es la principal forma de contagio de VIH, fruto de una relación sexual sin protección con una persona infectada (43). La persona que contrae la infección usualmente no presenta signos o síntomas inmediatos o específicos, ya que el VIH se caracteriza por un periodo asintomático en el cual el individuo es potencialmente infectante, denominado fase crónica, que sin tratamiento adecuado puede evolucionar a SIDA en un promedio de 10 años (3). La fase aguda de la infección puede presentarse de 2 a 3 semanas después de la instauración del virus, y suele caracterizarse por síntomas inespecíficos similares a un cuadro de infección viral (3). Pacientes homosexuales (4,31), trabajadores sexuales y pacientes promiscuos que no llevan una vida sexual segura, son considerados como potenciales fuentes de infección, y en cualquier relación sexual que ellos tengan, representan mayor riesgo de exposición al virus (5, 19, 28-30, 40). Entre otras formas de contagio se encuentra la exposición ocupacional, frecuente en el personal de la salud, pues está expuesto a material biológico y elementos contaminados lo que los hace susceptibles a adquirir el virus cuando las muestras y los elementos contaminados no se manejan con precaución, o cuando no se sigue con el protocolo de bioseguridad. Igualmente, pacientes que reciben transfusiones (6,19), pacientes que usan drogas intravenosas o pacientes con exposiciones a materiales contaminados (agujas, lancetas, etc.), son susceptibles a la infección por VIH. Fluidos con elevados niveles de carga viral como, por ejemplo, la sangre y el semen son los más comúnmente relacionados; otros fluidos no tan comunes como la leche materna también permiten la infección entre individuos (1, 7, 19, 41).

Pacientes maternas seropositivas para VIH también pueden transmitir el virus a sus hijos, siendo la transmisión intraparto la forma más importante de infección vertical (7,41). Los partos por vía vaginal elevan el riesgo de infección debido a que se ha evidenciado que las aspiraciones de secreciones vaginales permiten el ingreso del virus en el recién nacido (20). La infección de células de la placenta, la contaminación hematológica de la madre y la infección ascendente del tracto vaginal también elevan el riesgo de contagio (8). En la etapa de posparto, otra vía de infección está dada por la lactancia (42), con mayor frecuencia en los primeros seis meses de edad del lactante (8,9). Las pacientes maternas infectadas en periodo posnatal, y en aquellas mujeres que han presentado falla terapéutica en la prevención perinatal repre-

sentan una fuente potencial de infección de VIH durante la lactancia (7, 8, 49, 51).

Ingreso viral

Una vez que el virus se encuentra dentro del organismo, el virión retroviral se absorbe mediante los receptores de la membrana celular, permitiendo la fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática de la célula huésped gracias a la acción de la glicoproteína de superficie gp120 del virus, la cual interactúa con los receptores CD4 y sus correceptores de quimoquinas: CXCR4 o CCR5 (45). Estos receptores y correceptores se encuentran en la membrana plasmática de los linfocitos T (LsT) CD4+, en células de linaje monocito-macrófago, células de Langerhans, y células dendríticas (36). La proteína transmembrana del virus, gp41, es la encargada de la fusión de las membranas viral y celular, la cual permite el ingreso del complejo nuclear del virión al citoplasma de la célula (1,9,48). El VIH puede infectar otras células tales como fibroblastos y algunas células cerebrales que carecen de la molécula de superficie CD4 (9,10) ya que se ha demostrado que los receptores de quimoquinas (11) tales como el receptor CXCR4, CCR5 y, en menor medida, los correceptores CCR3 y CCR2b, junto con la proteína transmembrana gp41 son suficientes para promover el ingreso del virus a la célula hospedera (12). Aquellas células infectadas expresan glicoproteínas virales en sus membranas facilitando la fusión con LsT CD4+ no infectados favoreciendo la formación de sincitios infecciosos y aumentando la colonización del LsT CD4+ (35, 44, 45,47).

Respuesta inmune

En la mucosa genital, la infección está mediada por LsT CD4+ y macrófagos con receptores para la quimoquina CCR5; las células dendríticas están involucradas con la presentación antigénica del virus mediante los receptores CD4 y CCR5, receptores de lectina tipo C: DC-SIGN y langerina (1, 9, 10, 36).

Inmunidad innata

El epitelio escamoso es el principal medio en el que se desarrolla el virus. Este epitelio recubre la vagina, el ectocervix del cuello uterino y el prepucio. En el epitelio escamoso, las células dendríticas: CD1a (Langerhans) extienden las dendritas por las uniones estrechas y alcanzan la superficie luminal en donde se captan los viriones por endocitosis. Para que el virus alcance las células de Langerhans, el virus debe atravesar la primera barrera natural: el moco (9), para luego adentrarse por los espa-

cios intersticiales de las células diferenciadas del epitelio escamoso. En el ectocérvix y en la vagina, las capas externas del epitelio no contienen uniones estrechas entre una célula y otra, lo que favorece la entrada del virus. El VIH puede atravesar el epitelio columnar por transcitosis, pero son escasas las veces en que se presenta esta colonización y se requiere que se presenten microabrasiones o desgarros, ya que estos epitelios presentan entre células uniones muy estrechas (10,50).

Una vez que el virus ingresa a la célula dendrítica, esta realiza la presentación antigénica a los LsT CD4+ y a células dendríticas del estroma, sin la necesidad de que ellas queden infectadas. Las células dendríticas plasmocitoides (CDp) median la respuesta innata produciendo INF tipo I que inhibe la replicación del virus (9,10,12), favorece la proliferación de LsT CD8 y atrae LsT CD4. Aquellas CDp expuestas al virus expresan el ligando TRAIL, el cual induce la apoptosis de los linfocitos, y, además, estimulan la acción de los LsT reguladores, alterando el funcionamiento de las células dendríticas comunes mediante la estimulación de secreción de Il-10 o a través del antígeno 4 de los LsT CD8+ (CTLA4), lo que reduce aún más la inmunidad adaptativa, ya que media la transformación de las células dendríticas en células dendríticas inmunorreguladoras (10).

El virus del VIH puede afectar entonces las células dendríticas de forma directa mediante la interacción con los receptores de lecitina tipo DC-SIGN, o de forma indirecta mediante la producción de Il-10 por parte de los monocitos. La disfunción que sufren las células dendríticas podría favorecer la supresión de la respuesta inmune adaptativa y la activación de los NK (9,23,27).

La respuesta inmune innata se ve estimulada gracias al TRIM 5 y las células dendríticas. El TRIM 5 favorece el reconocimiento de la cápside del VIH (9-13), mientras que las células dendríticas favorecen la activación de linfocitos NK gracias a la producción de Il-12, Il-15 e Il-18. Por otro lado, la interacción entre la cápside del virus con la ciclofilina A de las células dendríticas favorecen la formación de interferones tipo I mediante un sensor citoplasmático aún desconocido (9,17).

Como se ha evidenciado a lo largo del artículo, todas las células presentadoras de antígenos, especialmente las células dendríticas, son las que favorecen no solo la expansión del virus por todo el organismo, sino también la colonización de más LsT CD4+. Algunas células dendríticas pueden evitar ser activadas por el virus

gracias a factores de restricción como el APOB3G o la proteína SAMHD1, pero, aun así, algunas cepas de VIH son capaces de evadir dichas proteínas reguladoras (18).

Respuesta adaptativa

Como se mencionó, la formación de un sincitio en la mucosa es suficiente para generar la infección sistémica; después de esto, aquellas células dendríticas, junto con los linfocitos infectados, llegan a los ganglios linfáticos locales 10 días después de la infección (10) favoreciendo la exposición de los linfocitos T y B *naive*, y permitiendo la respuesta inmune adaptativa.

Pueden pasar hasta 30 días (10) antes de que los linfocitos T CD8+ monten una respuesta inmunológica y comiencen a disminuir la replicación del virus mediante dos formas: la primera es sobre los linfocitos CD4 infectados, en los cuales, la acción de las granzimas y perforinas inducen su acción citolítica, o bien, pueden ser destruidos mediante efectos indirectos a través de citosinas y factores solubles como el sistema de complemento (33).

La respuesta de los linfocitos T contra el virus se puede dividir en dos estadios, una respuesta aguda inicial enfocada al ataque contra las proteínas *Env* y *Nef* del virus; y una respuesta tardía contra las proteínas *Gag* y *Pol* (9,10,12).

En los primeros meses de la infección, los linfocitos T CD8+ son los encargados de ejercer un control intenso sobre la carga viral hasta que se alcanza un equilibrio entre la respuesta adaptativa celular y la capacidad evasiva del virus, estableciendo la carga viral inicial. La presentación clínica del virus varía entre individuos dependiendo de la respuesta que se da por parte de los linfocitos T CD8 frente a los epítomos más conservados del virus, o dependiendo de la variedad de HLA de cada sujeto, ya que se ha demostrado que pacientes con HLA-B27 y 57 tienden a tener una mejor evolución clínica (9,10).

Como ya se conoce, los linfocitos T CD4 son los objetivos principales para el VIH, y por su destrucción masiva se ha encontrado una relación importante en la disfunción de los linfocitos T coadyuvantes, y viceversa (32), ya que se ha encontrado una relación importante entre la ineficiencia relativa de la reacción de los linfocitos T CD8 contra los viriones mutantes capaces de evadir la respuesta inmunológica corriente en comparación con la intensa reacción inicial contra las secuencias del virus que inició la primoinfección. También con la activación y persistente exposición de los epítomos, se dan meca-

nismos de regulación a la baja en las cuales los linfocitos CD8 se agotan, disminuyendo aún más la respuesta contra el virus. Los linfocitos T infectados pierden la capacidad de producir linfocitos T de memoria principales, cuya característica fundamental está dada por su gran capacidad proliferación; y de linfocitos T de memoria efectores, los cuales tienen una actividad citotóxica y quimioatrayente importante.

Mientras progresa la carga viral, un mayor número de moléculas inmunomoduladoras como el TIM3, PD1 y CTLA 4 se acumula en los linfocitos T, mientras que los linfocitos T reguladores expresan galectina 9 y el ligando de TIM3, que ejercen un efecto inmunodepresor sobre los linfocitos T CD8+. Aquellos sujetos con HLA B-27 y 57 expresan menos TIM3, teniendo entonces un efecto protector con un mayor control vírico y mejor evolución clínica (9,10,14).

La respuesta humoral adaptativa está mediada por los macrófagos que realizan la presentación antigénica del virus a los linfocitos B foliculares (37). El virus no se replica en los linfocitos B, pero los viriones presentes en su superficie facilitarían los sucesos iniciales de la infección ya que promueven la entrada del virus a ciertas células, similar al modelo que se ha planteado para las células dendríticas, incluso para las CD foliculares. La disfunción de los LsB está mediada por la alta carga viral y niveles proinflamatorios en los tejidos linfoides, iniciando por el tejido intestinal y progresando a otros tejidos linfoides secundarios, así como estableciendo una respuesta ineficiente de los linfocitos B y, por ende, de los anticuerpos específicos contra el VIH (10).

En la fase aguda de la infección, la mucosa intestinal se ve afectada por el virus desde el inicio ya que da comienzo a la activación policlonal de los LsB y una pérdida de los centros germinales asociada a un aumento de la lisis folicular y de la apoptosis de los linfocitos B (9, 10, 13, 14, 45).

En la fase crónica, los pacientes asintomáticos presentan una hiperplasia folicular en ganglios linfáticos secundarios reflejando una mayor activación y diferenciación de linfocitos B (15) en los centros germinales. En pacientes sintomáticos los tejidos linfáticos secundarios se fibrosan, aumentando el depósito de colágeno, reflejando una pérdida de la homeostasis y la inhibición de los efectos que activan los linfocitos B, y causando una disfunción inmunitaria generalizada (9,10,14).

Mecanismos de evasión del virus

El virus del VIH tiene la capacidad de evitar la respuesta inmunológica mediante la mutación de los epítomos que son reconocidos por los linfocitos (46), principalmente aquellos presentes en el virus que inició la infección: *Env* y *Nef*. El cambio en los epítomos (15,38) está dado de manera especial sobre las variantes mejor adaptadas mediante tres mecanismos principalmente: 1) impidiendo la unión del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), 2) impidiendo el reconocimiento del TLR, o 3) impidiendo el procesamiento de epítomos, incluyendo modificaciones de las secuencias que flanquean el epítomo real de los linfocitos T (9, 10, 16, 21, 22, 34, 38, 48).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Ryan J, Kenneth. Microbiología medica de Sherris. McGraw-Hill. 2011;5th.
2. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature*. 1998;391(6665):397-401.
3. AIDSinfo. The Stages of HIV Infection, Understanding HIV, AIDS, July 27, 2018
4. Koblin BA, Chesney MA, Coates TJ. Effects of a behavioural intervention to reduce acquisition of HIV infection among men who have sex with men: The explore randomized controlled study. *Lancet* [Internet]. 2004;364(9428):41-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234855>
5. Díaz Granados CA. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la evidencia Colombia. Ministerio de Protección Social. Repub Colomb [Internet]. 2006;10(4):242. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/colombia_art.pdf%5Cnhttp://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-93922006000400002&script=sci_art-text
6. Beltrán M, Navas C, Arbeláez P, Donado J, Jaramillo S, De la Hoz F, et al. Seroprevalencia de infección por virus de la hepatitis B y por virus de la inmunodeficiencia humana en una población de pacientes con múltiples transfusiones en cuatro hospitales, Colombia, Sur América. *Biomédica*. 2009; 29:232-43.
7. PJ B, Dillon M, Navaie M, et al. Factors predictive of maternal-fetal transmission of hiv-1: Preliminary analysis of zidovudine given during pregnancy and/or delivery. *JAMA* [Internet]. 1994 Jun 22;271(24):1925-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03510480049033>

8. López P, Sierra García A. Transmisión materno-fetal del VIH-sida. *Curso Contin Actual en Pediatría* [Internet]. 2012;13(1):35-45. Disponible en: https://scp.com.co/precop-old/pdf/1_3.pdf
9. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216-26.
10. Bhardwaj N, Florian Hladik SM. La respuesta inmunitaria al VIH. *Revista investigación y ciencia* N°442. 2013;65-9.
11. Álvarez V. L-LCCE receptores de quiocinas en la infección por VIH-1 y la progresión hacia el sida. 1999: pp. 3-13.
12. Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. 2004;22(8):486-96.
13. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(20):1943-54. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1011874>
14. Martens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 19;384(9939):258-71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)
15. Hladik F, McElrath MJ. Setting the stage: Host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):447-57.
16. Boutwell CL, Rolland MM, Herbeck JT, Mullins JI, Allen TM. Viral Evolution and Escape during Acute HIV-1 Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 15;202(Suppl 2):S309-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945609/>
17. Doyle T, Goujon C, Malim MH. HIV-1 and interferons: who's interfering with whom? *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015 Apr 27;13:403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3449>
18. Khaitan A, Unutmaz D. Revisiting immune exhaustion during HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(1):4-11.
19. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9939):258-71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)
20. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009;60(1):471-84. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.60.041807.123549>
21. Zolla-Pazner S, Cardozo T. Structure-function relationships of HIV-1 envelope sequence-variable regions refocus vaccine design. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010 Jul 1;10:527. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2801>
22. Boasso A, Royle CM, Doumazos S, Aquino VN, Biasin M, Piacentini L, et al. Overactivation of plasmacytoid dendritic cells inhibits antiviral T-cell responses: A model for HIV immunopathogenesis. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 10;118(19):5152-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217402/>
23. Alter G, Martin MP, Teigen N, Carr WH, Suscovich TJ, Schneidewind A, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J Exp Med* [Internet]. 2007 Nov 26;204(12):3027-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118524/>
24. Mandell G, Bennett J, Mandell R. Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases 8.ª ed. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016
25. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(5):303-4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991070089X>
26. Samuel N, Andrea H, Assan J, Sarah R, L. FK, C. MD. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2013 Feb 26;23(4):221-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.1739>
27. Alter G, Martin MP, Teigen N, Carr WH, Suscovich TJ, Schneidewind A, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J Exp Med* [Internet]. 2007;204(12):3027-36. Disponible en: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20070695>
28. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. UNAIDS. 2013. 198 p. Disponible en: www.unaids.org/.../unaids/.../2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013
29. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011 Sep;1(1): a006841. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234451/>
30. Crawford ND, Vlahov D. Progress in HIV reduction and prevention among injection and non-injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010 Dec;55(Suppl 2):S84-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298118/>
31. Mayer KH, Mimiaga MJ. Past as prologue: The refractory and evolving HIV epidemic among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1371-3.
32. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* [Internet]. 2001;410(6831):974-9. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/35073648>
33. Molina-Pinelo S, Vallejo A, Díaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martínez S, Resino S, et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2009;64(3):579-88. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkp248>
34. Van Kooyk Y, Geijtenbeek TBH. DC-SIGN: Escape mechanism for pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):697-709.

35. Khaïtan A, Unutmaz D. Revisiting immune exhaustion during HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2011 Mar;8(1):4-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144861/>
36. Geijtenbeek TBH, Kwon DS, Torensma R, Van Vliet SJ, Van Duijnhoven GCF, Middel J, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*. 2000;100(5):587-97.
37. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(4):235-45.
38. Boutwell CL, Rolland MM, Herbeck JT, Mullins JI, Allen TM. Viral evolution and escape during acute HIV-1 infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 15;202(Suppl 2):S309-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945609/>
39. Reeves JD DR. Human immunodeficiency virus type 2. *J Gen Virol*. 2002;83(2002):1253-65.
40. Control D. HIV and its transmission fact sheet. www.tdi.texas.gov/pubs/videoresource/fshiv.pdf
41. Dinh TH, Delaney KP, Goga A, Jackson D, Lombard C, Woldeesenbet S, et al. Impact of maternal HIV Seroconversion during pregnancy on early mother to child transmission of HIV (MTCT) measured at 4-8 weeks postpartum in South Africa 2011-2012: A national population-based evaluation. [Erratum appears in *PLoS One*. 2015;10(6):e0130321. *PLoS ONE* [Internet]. 2015;10(5):e0125525. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=25942423>
42. Joseph Davey D, Farley E, Towriss C, Gomba Y, Bekker L-G, Gorbach P, et al. Risk perception and sex behaviour in pregnancy and breastfeeding in high HIV prevalence settings: Programmatic implications for PrEP delivery. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(5):e0197143. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29758064>
43. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(October).
44. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015;13(8):484-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3490>
45. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013;11(12):877-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3132>
46. Archin NM, Sung JM, Garrido C, Soriano-Sarabia N, Margolis DM. Eradicating HIV-1 infection: Seeking to clear a persistent pathogen. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014;12(11):750-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3352>
47. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014;12(11):772-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3351>
48. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: The multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015;13(8):471-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3503>
49. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(2).
50. Hilber AM, Francis SC, Chersich M, Scott P, Redmond S, Bender N, et al. Intravaginal practices, vaginal infections and HIV acquisition: Systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2010;5(2):1-11.
51. Johnson LF, Stinson K, Newell M-L, Bland RM, Moultrie H, Davies M-A, et al. The contribution of maternal HIV seroconversion during late pregnancy and breastfeeding to mother-to-child transmission of HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2012;59(4):417-25. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201204010-00015>

PAPEL DEL SISTEMA DUFFY ASOCIADO A LA RESISTENCIA POR *PLASMODIUM VIVAX*

Jenny Carolina Moncayo Martínez¹, Paula Valentina Palacino Domínguez¹,
Sandra Liliana Rodríguez Martín, Ph. D.²

Resumen

La malaria es una enfermedad causada por hemoparásitos pertenecientes al género *Plasmodium*, las especies que principalmente la ocasionan son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*; esta se transmite al hombre por medio de la picadura del mosquito *Anopheles*, invadiendo inicialmente los hepatocitos y posteriormente los eritrocitos, en donde el receptor para *P. falciparum* se une a la glicoforina de los eritrocitos y para *P. vivax* es la PvDBP relacionada con el grupo sanguíneo Duffy y DARC en la superficie del eritrocito. El 49% de la población de raza blanca es fenotipo Fy (a+b+) y el 68% de la población afrodescendiente es Fy (a-b-); sin embargo, este porcentaje varía de acuerdo con la localización geográfica. Se ha reportado que tanto individuos Duffy positivos y negativos eran susceptibles a la infección hepática por *P. vivax*, pero solo las personas Duffy positivos desarrollaban la fase hemática de la infección. Sin embargo, en algunos estudios la ausencia de Duffy no es un factor protector de malaria por *P. vivax*, se han reportado casos de malaria en lugares como Camerún, Angola, Guinea Ecuatorial, entre otros, en pacientes Duffy negativo.

Palabras claves: Duffy, *Plasmodium vivax*, malaria, DARC, grupos sanguíneos.

ROLE OF THE DUFFY SYSTEM ASSOCIATED TO THE RESISTANCE BY *PLASMODIUM VIVAX*

Summary

Malaria is a disease caused by haemoparasites belonging to the genus *Plasmodium*; the species that mainly cause it include *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P. ovale*. It is transmitted to human beings by means of *Anopheles* mosquito bites, initially invading the hepatocytes and later the erythrocytes, where the receptor for *P. falciparum* joins the glycophorin of the erythrocytes and for the *P. vivax* the PvDBP is related to the Duffy blood group and DARC on the surface of the erythrocyte. 49% of the white population is Fy (a + b +) phenotype and 68% of the afro-descendant population is Fy (a-b-); however, this percentage varies according to the geographical location. It has been reported that both positive and negative Duffy individuals were susceptible to liver infection by *P. vivax*, but only the positive Duffy people developed the blood phase of the infection. However, in some studies, the absence of Duffy is not a protective factor of *P. vivax* malaria, given that cases of malaria have been reported in places like Cameroon, Angola, Equatorial Guinea, among others, in Duffy negative patients.

Keywords: Duffy, *Plasmodium vivax*, malaria, DARC, blood groups.

¹ Estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² Ph. D., directora del Semillero Eritron. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Carolina Moncayo M. u0401886@unimilitar.edu.co, Valentina Palacino. u0401912@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ra núm. 49-00.

Introducción

La Malaria es una enfermedad ocasionada por un hemoparásito de la familia *Plasmodiidae*, género *Plasmodium* y las especies que afectan con mayor frecuencia al hombre son *P. falciparum* y *P. vivax*. Sin embargo, en algunas regiones se encuentran *P. malariae* y *P. ovale*. Su ciclo de vida inicia en el mosquito (vector) del género *Anopheles*, donde se lleva a cabo la reproducción sexual en la fase esporogónica, produciéndose esporozoitos, que se pueden transmitir al hombre mediante la picadura de la hembra del vector; posteriormente, en el huésped se da la fase esquizogónica, en donde los esporozoitos invaden los hepatocitos (preeritrocítica), se forma y madura el esquizonte, después se producen merozoitos tisulares que invaden a los eritrocitos (eritrocítica) y se da la reproducción asexual; finalmente, se forman los gametocitos, que pueden infectar nuevamente al vector. Algunas especies como *P. vivax* y *P. ovale* pueden permanecer latentes en el hígado, estas formas son conocidas como hipnozoitos (1).

En consecuencia, los eritrocitos sufren una serie de cambios cuando son invadidos por estos hemoparásitos, como pérdida de elasticidad, incremento de adhesión al endotelio, aumento de la fragilidad y, por tanto, disminuye el transporte de oxígeno a los tejidos, hay hemólisis, bloqueo capilar, defectos en la coagulación, daño hepático, daño renal y en algunos casos cerebral y pulmonar si es ocasionada por *P. falciparum*.

Grupos sanguíneos

Actualmente, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT) reconoce 34 grupos sanguíneos (2,3), los cuales se encuentran distribuidos en grupos mayores y menores. El conocimiento de los grupos sanguíneos es necesario tanto para la transfusión como por su asociación con diferentes enfermedades.

Entre los grupos mayores está el sistema ABO, este fue descubierto en 1900 por el biólogo y médico patólogo Karl Landsteiner, quien observó que cuando mezclaba sangre de dos personas *in vitro* los eritrocitos se aglutinaban; tras varios análisis descubrió tres diferentes tipos de hematías, denominados A, B y O. Este sistema se basa en la presencia o ausencia de antígenos A o B en los eritrocitos y anticuerpos contra el antígeno que no tienen, de acuerdo con la ley de Karl Landsteiner, “los antígenos y anticuerpos correspondientes no pueden fisiológicamente coexistir en el mismo individuo” y su postulado

en el que refirió que “existen dos antígenos A y B, los cuales tienen su propio anticuerpo (anti-A, anti-B)”, el tipo O, no tiene presencia de estos antígenos, por lo cual tiene anticuerpos contra el antígeno A y B. En 1902, De Casterllo y Adriano Sturli descubrieron un cuarto grupo sanguíneo denominado AB (4).

En el cromosoma 9q34.1-q34.2 se localiza el gen encargado de codificar la transferasa del sistema ABO; esta enzima es la encargada de catalizar la reacción en donde determinada azúcar se une a un sustrato para construir una estructura antigénica (4). Los genes A y B son los encargados de codificar el antígeno mediante la transferencia de determinados carbohidratos a precursores glicoproteicos o glicolipídicos en la membrana celular. Los antígenos se producen por acción de glucosiltransferasas específicas que añaden glúcidos a las cadenas precursoras de forma secuencial en las cadenas cortas de los oligosacáridos, los cuales a su vez pueden unir a glucoproteínas, glucoesfingolípidos o glucolípidos. La existencia del gen A (del sistema ABO) codifica la síntesis de otra transferasa la N-acetil-galactosil transferasa que añade N-acetil-galactosamina a la sustancia H, transformándola en la sustancia A o antígeno A (AgA). El gen B codifica la síntesis de otra transferasa D-galactosil transferasa que añade D-galactosa a la sustancia H, con lo que la transforma en la sustancia B o antígeno B (AgB). El gen O no codifica ninguna enzima funcional, por lo tanto, en este caso solamente se expresa la sustancia H o antígeno H (AgH) (4).

Existen diferentes subgrupos dentro del sistema ABO, que se generan por mutaciones en los genes A y B, que estimulan la producción de glicosiltransferasas con actividad enzimática reducida, donde el grupo A se divide en A1, A2, A3, Ax, Aend, Am, Ael. Aproximadamente, el 80% de la población que tiene grupo sanguíneo A pertenece al subgrupo A1 y el 20% restante al subgrupo A2 y reaccionan frente a los anticuerpos anti-A. por otro lado el grupo AB tiene 9 subtipos AxB, A1Bx, AmB, AelB, A1Bel, cisA2B3, cisA2b, cisA1B3 (4).

Sistema Rh

El factor Rh fue descubierto en 1940 por Karl Landsteiner y Wiener en el mono Rhesus (5). Los genes involucrados son RHD y RHCE del cromosoma 1, se expresa en el glóbulo rojo como proteínas no glicosiladas a nivel transmembranal (6). El gen RHD codifica la proteína transportadora del antígeno D, y RHCE codifica la especificidad de la proteína transportadora C, c, E y e. El fenotipo

más común en personas caucásicas es el D_{Ce}, y D_{ce} en personas afrodescendientes (7), por tanto, quienes sean Rh positivo tendrán los genes RHD y RHCE, y los individuos Rh negativo solamente tendrán el gen RHCE (5). Existen variantes D, como D parcial, débil o moderada, D (u) y D (el) (6).

Las personas Rh negativo no tienen anticuerpos contra el antígeno Rh, ya que estos se producen después de la exposición de un individuo Rh negativo con glóbulos rojos o plaquetas de una persona Rh positiva, esto se puede dar mediante transfusión o en el embarazo (madre-hijo), por ello se producen anticuerpos tipo IgM (anti-D), los cuales generalmente van dirigidos contra el antígeno E y Cw. Una vez el individuo ha sido sensibilizado, podrá en una nueva exposición con sangre Rh positiva, desencadenar una reacción antígeno anticuerpo, lo cual puede conllevar una reacción hemolítica transfusional (HTR) o enfermedad hemolítica del recién nacido (HDFN) de acuerdo con el tipo de exposición (7).

Grupos sanguíneos menores

Dentro de estos se encuentran descritos más de 120 sistemas asociados; de forma breve se mencionan los que están relacionados con enfermedad como la eritroblastosis fetal o reacciones hemolíticas (2).

El sistema KIDD se descubrió en 1951 en un recién nacido que padecía enfermedad hemolítica. El gen UT1 situado en el cromosoma 18q11-q12, es el encargado de codificar la glicoproteína Kidd la cual contiene 389 aminoácidos y está presente en la membrana del eritrocito, tiene un papel importante en transporte de urea. Sus antígenos son Jka, Jkb y sus fenotipos son Jk(a-b); Jk(a+b-); Jk(a-b+); Jk(a+b+). Jk(a-b-). Las personas con fenotipo Jk(a-b-) pueden tener ligeros defectos en el transporte de agua y urea, pero clínicamente no están enfermos (3); el sistema MNS fue descrito por Landsteiner y Levine en 1927 cuando inmunizaban conejos con hematíes humanos. Es codificado por los genes GYPA y GYPB ubicados en el cromosoma 4q28.2-q31.1, generan una glicoforina A que está distribuida en la membrana del hematíe y su función es evitar la agregación de los eritrocitos en la circulación, sus antígenos son M y N, la glucoforina B codifica los antígenos S y s, esta glucoforina no se asocia a ninguna alteración hematológica. La presencia del fenotipo Ns es considerado como factor protector frente a bronquitis crónica (3,8).

El sistema Lutheran se describió por primera vez en 1945 por Callender. Se codifica por el gen LU situado en el cromosoma 19q13.2, codifica una glicoproteína denominada Lutheran y sus antígenos son Lia y Lub, los cuales dependen de un polimorfismo ubicado en el aminoácido 77, donde la histidina cambia por arginina. Se ha encontrado que las personas con LU(a-b-) ocasiona acantosis, posiblemente a la presencia de un gen inhibidor denominado In (LU) (8). El sistema Kell descubierto por Coombs en 1946 se codifica por el gen Kell situado en el cromosoma 7q33, produciendo una glicoproteína denominada Kell, la cual tiene 732 aminoácidos, funciona como metaloproteasa y es capaz de activar endotelinas como la ET3. Además, es uno de los sistemas con más potencia antigénica, fue descubierto por Mrs. Kellacher, se asocia a enfermedad hemolítica del recién nacido y reacciones inmunes en transfusión sanguínea (3,8).

Sistema Diego se descubrió en 1956 en un paciente con enfermedad hemolítica y se asoció a Di^a. Está formado por dos pares de antígenos llamados Di^a/Di^b y Wr^a/Wr^b. El antígeno Diego forma parte de la proteína de membrana de eritrocitos llamada banda 3 o AE1. Los fenotipos Di^b y Wr^b son más frecuentes y están involucrados en la enfermedad hemolítica del recién nacido y reacciones transfusionales (9). El sistema Lewis fue descrito por Mourant en 1946, es codificado por en el cromosoma 19p13.3 donde se encuentra el gen FUT3, que expresa alfa 1,3- fucosiltransferasa y dos glicosiltransferasas conocidas como FUT2/secretora y FUT3, que sintetizan los fenotipos son Le^b y Le^a respectivamente, generalmente se expresan como Le(a+b), Le(a-b+) y Le(a-b-) (3).

Sistema Duffy fue descubierto en 1950, al encontrar el anticuerpo anti-Fy en un paciente hemofílico de 43 años llamado Duffy, quien por su patología era constantemente transfundido y los anticuerpos reaccionaban con un antígeno desconocido, por ello se denominó Duffy con el símbolo Fy (10). Después de un año se descubrió otro antígeno denominado Fyb, el cual reaccionaba con anti-Fyb, también presente en el suero del paciente (10).

De este último se encuentra documentado que su presencia otorga resistencia al huésped para la infección por *Plasmodium Vivax*, por lo anterior se realiza una reseña de esta información encontrada en diferentes fuentes documentales científicas.

Determinación de grupos sanguíneos

El manejo de transfusiones en pacientes politransfundidos casi siempre es complicado, debido a los más de 300 antígenos identificados en los grupos sanguíneos y la alta tasa de aloinmunización, proceso que consiste en formar anticuerpos contra los glóbulos rojos extraños, razón por la cual es necesario realizar una fenotipificación de los glóbulos rojos del paciente antes del inicio de la transfusión. La determinación de los antígenos de grupos sanguíneos se realiza por medio de una serología, el cual es considerado como el método *gold standard* para la tipificación de grupos sanguíneos; sin embargo, tiene muchas limitaciones, especialmente, en los pacientes politransfundidos, cuyos resultados pueden no ser confiables (11).

En un estudio realizado en pacientes politransfundidos mayores de 18 años en Malasia, se encontró que el grupo sanguíneo Duffy mostró el mayor número de discrepancias entre el fenotipo de glóbulo rojo determinado serológicamente y el genotipo determinado mediante técnicas moleculares. La principal discrepancia fue encontrada en el alelo FY*A/FY*A, cuando serológicamente mostró Fy(a+b+). El sistema del grupo sanguíneo Kidd fue el segundo con mayor número de discrepancias, seguido del sistema genotipo sanguíneo RH (11).

El genotipado basado en la molécula de glóbulos rojos es confiable en la resolución de fenotipos de grupos sanguíneos indeterminados. La determinación de los verdaderos sistemas de grupos sanguíneos extendidos en pacientes con transfusión múltiple debe realizarse tan pronto como sea posible, ya que esto también puede evitar la formación de anticuerpos dañinos y, finalmente, ayudar en la selección de los RBC antigénicos para la transfusión (11).

Sistema Duffy: molecular y genética

El antígeno Duffy, también conocido como glicoproteína Fy, es transportado por una glicoproteína transmembrana de 338 aminoácidos (8), codificada por el gen receptor del antígeno Duffy para quimiocinas (DARC); este gen, consiste en 7 dominios transmembrana, un dominio N-terminal extracelular de 62 aminoácidos y dos cadenas disulfuro, las cuales se unen a cadenas extracelulares y dominios N-terminal para formar una estructura heptahelical, su distribución corporal es amplia, encontrándose en el endotelio vascular, alveolos, epitelio tubular renal y glóbulos rojos (3). Las proteínas Fy que están ubicadas

en el exterior de la célula contienen sitios de N-glicosilación, epítopos de anticuerpos y los sitios de unión de las quimiocinas y de los parásitos de malaria (12).

El sistema está situado en el cromosoma 1 en la posición q22-23, se expresa en eritrocitos y células endoteliales (12), está conformado por cinco antígenos: Fy^a y Fy^b, los cuales son antígenos autosomales codominantes y tres son de alta incidencia; Fy³, Fy⁵ y el Fy⁶, donde el epítopo Fy⁶ es un estiramiento de 6 aminoácidos y el Fy^a y el Fy^b, se diferencian en el aminoácido 42, por glicina y aspartato respectivamente (10). Los antígenos Fy^a y Fy^b en la glicoproteína Duffy, pueden resultar en cuatro posibles fenotipos: Fy(a+b-), Fy(a+b+), Fy(a-b+), y Fy(a-,b-); sin embargo, un polimorfismo de un solo nucleótido (-33T>C) en la región promotora GATA de este gen evita la expresión del antígeno Duffy en los glóbulos rojos, resultando en un fenotipo nulo del Fy(a-b-) (13), denominado también "eritrocito silencioso" (ES), el cual se asocia haplotípicamente con la región de codificación Fy^b (alelo FyBES) (10). Este polimorfismo, al parecer, confiere una resistencia frente a la enfermedad de malaria causada por *P. vivax*, ya que la proteína de unión Duffy (PvDBP) del parásito es un ligando de adhesión importante, que participa en la invasión de eritrocitos DARC positivos por merozoítos (14); esta proteína tiene dos regiones ricas en cisteína, una denominada región II que contiene 12 residuos conservados de cisteína y una región VI que contiene 8, contiene también una región altamente polimórfica III a V que contienen además diversos aminoácidos como triptófano, fenilalanina y tirosina (15). En los portadores de la variante homocigota (-33CC), el antígeno Duffy en los eritrocitos está ausente, mientras que en los portadores heterocigotos (-33TC), su expresión se reduce (12). También se ha evidenciado que el Fy⁶ es un factor crítico para la unión de la DBP (4).

DARC puede actuar como un receptor de 2 familias de quimioquinas: CC y CXC, estos tipos se basan en el número de cisteína presentes y patrón de espacio en el extremo amino terminal, a la vez carecen del dominio de señalización acoplado a G (DRYLAIV) lo cual facilita la quimiotaxis de los leucocitos en la inflamación (17), por lo cual DARC puede facilitar la transición de quimioquinas a través del endotelio y permitir el reclutamiento y activación de leucocitos (4).

Distribución

El fenotipo Fy(a+b+) está presente en el 49% de la población de raza blanca y el fenotipo Fy(a-b-) en el 68%

de la población afrodescendiente (18). En 30 países de África subsahariana se encontró una frecuencia del 90% para el fenotipo Fy^{BES} y del 0-5% para Fy^a y Fy^b, el fenotipo Fy^{BES} también se encuentra presente en más del 80% en Madagascar y más del 50% en la Península Arábiga, está presente en baja frecuencia en la costa Atlántica y en el Caribe, del 5% al 20% en India y del 11% en el sudeste de Asia. El alelo Fy^a se encuentra en una frecuencia mayor al 80% en sur de Asia, Australia y algunas regiones de Mongolia, China, Rusia, Alaska y noroeste de Canadá. El fenotipo Fy^b es menos prevalente a nivel mundial. El fenotipo Duffy-negativo está restringido a poblaciones de África subsahariana y algunas regiones en las Américas (19).

En la población extraamazónica, la frecuencia del alelo FY*B fue más alta que la frecuencia del FY*A. La ascendencia africana es significativamente más alta en individuos con alelo C en el SNP rs2814778, que anula la expresión eritrocitaria de Duffy. El fenotipo Fy(a-b+) es el más común en todas las regiones de Minas Gerais y hay una diferencia significativa ($p < 0,001$) en la distribución de los antígenos Fy^a y Fy^b en estas regiones (9).

Según González y cols. (2012), en la región del Chocó (Colombia), los afrocolombianos presentan predominantemente el genotipo C-46C, mientras que los amerindios y mestizos presentan predominantemente el genotipo G131A. El diplotipo T/T, G/A predomina en amerindios y mestizos y el diplotipo C/C, A/A es más alto en afrocolombianos, muy poco frecuente en mestizos y ausente en amerindios. El haplotipo TG es más frecuente en amerindios y menos en afrocolombianos, a diferencia del CA, el cual es más frecuente en afrocolombianos, bajo en mestizos y ausente en amerindios. El haplotipo TA predominó en los mestizos. Hay una significancia estadística entre diplotipos y etnia ($p = 0,003$), ya que los individuos con diplotipo C/C, A/A solo sufren infección por *P. falciparum*, mientras que los individuos con otros diplotipos podían tener infección por *P. vivax* o *P. falciparum* (19).

Resistencia

A pesar de lo mencionado, la presencia del grupo sanguíneo Duffy no es el único mecanismo de entrada del parásito, su polimorfismo antigénico es un esquema sesgado para escapar de la respuesta inmune del huésped. Uno de los mecanismos patológicos alternativos es la prevalente diversidad genética en dominio II del antígeno 1 de la membrana apical del *P. vivax* (Pvama-1DII) (21).

La invasión de los merozoitos de *P. vivax* depende de la acción de la proteína de unión II de Duffy (DBPII) y DARC en la superficie de la célula hospedera. *P. vivax* depende de la proteína de unión II de Duffy. Las mutaciones en *P. vivax* que posiblemente le dan la capacidad para infectar eritrocitos negativos para Duffy se encuentran en el locus DBP, o mutaciones desconocidas que pueden cambiar ligandos de invasión en los merozoitos (22).

La mayoría de casos de infección por *P. vivax* en personas Duffy negativas ha sido reportada en países africanos como Madagascar, Mauritania, Angola, Guinea Ecuatorial y Etiopía. Es posible que esto se dé por una mutación en T-33C ubicada en la región promotora del gen humano Duffy, que bloquea la invasión por *P. vivax*. Se realizó secuenciación de esta región en 8 pacientes con malaria, en quienes se evidenció la mutación -33C (23,24).

Hosoi y cols. (2008) encontraron que aunque los individuos Fy positivos y Fy negativos son susceptibles a la infección hepática por *P. vivax*, únicamente los individuos Fy positivos desarrollaban la etapa de infección hemática, los individuos Fyab son resistentes porque no tienen DARC en los eritrocitos y *P. vivax* tiene mayor afinidad por DARC en células jóvenes como los reticulocitos. También King y cols. demostraron que Fy^a es menos susceptible a la infección por *P. vivax*, porque es un receptor menos eficiente que Fy^b debido a que en los eritrocitos homocigotos para Fy^a contienen niveles de menos del 50% para PvDBP que las células homocigotas Fy^b ($p < 0,0001$), el riesgo de infección por *P. vivax* fue de 220-270% más baja en individuos Fy(a+ b-) que en individuos Fy(a+b+) (4).

Sin embargo, en otros estudios como en el realizado por Gelabert P. y cols. (2017) encontraron que los individuos Duffy negativos o la presencia de ovalocitos en la sangre no eran factores protectores para *P. vivax*, pero la deficiencia de G6PD podría ser un factor protector, al igual que la presencia del gen HBB que codifica para hemoglobina S; a pesar de esto no se cuenta con evidencias ya que no hay una muestra disponible, posiblemente debido al tamaño de la muestra o realmente a la ausencia de esta mutación en la población europea (24).

De acuerdo con Russo y cols. (2017) existe un incremento en la incidencia de malaria por *P. vivax* en individuos Duffy-negativo, lo cual permite pensar en que existe una vía alterna para la invasión de los eritrocitos por parte

de este parásito. Entre un 95% a 99% oscilan los individuos con fenotipo Duffy negativo en África central. Se han reportado casos en Camerún tanto sintomáticos como asintomáticos con fenotipo Duffy negativo y en otros lugares como Angola, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Kenia, Mauritania y Brasil; sin embargo, se debe tener en cuenta que algunos estudios se realizaron en estación seca cuando la densidad del vector *Anopheles* es más baja y por tanto puede subestimar la circulación real de *P. vivax*. En el estudio se encontró que la frecuencia del alelo -33T fue del 1,3%, lo que confirma la presencia de individuos Duffy positivos en el grupo étnico Bamiléké en Camerún. Posiblemente, la infección de individuos Duffy negativos sea menos eficiente y por tanto con un menor grado de parasitemia en estos individuos con genotipo Duffy heterocigoto con alelo -33TC (12).

Maestre y cols. (2010) refieren que en Colombia aproximadamente el 70% de los casos reportados de malaria tienen como agente etiológico a *P. vivax* y el 30% por *P. falciparum*, en el estudio se analizaron 233 personas que vivían en Apartadó y Turbo (Colombia); ellos vivieron en zonas endémicas por 5 años y no presentaron síntomas de malaria en los 12 meses anteriores, el 26% era genotipo Duffy negativo (Fy^b null/ Fy^b null) y el resto presentaba genotipo heterocigoto Duffy positivo, siendo el más común Fy^a/Fy^b , (22,3%) en estas regiones, en un 9% Fy^a/Fy^a , un 13% Fy^a/Fy^b null, 15% Fy^b/Fy^b y un 15% Fy^a/Fy^b null. Aproximadamente, el 80,34% de la población estudiada presentaba anticuerpos contra PvCSP y de esta población el 60,75% tenía el genotipo Duffy positivo y el resto era Duffy negativo (25).

La expresión de DARC se relaciona con la edad eritrocítica en quienes tienen genotipo Duffy positivo, también se evidenció en individuos en Papúa Nueva Guinea que DARC se expresaba en mayor proporción en individuos Fy^a/Fy^a homocigotos que en aquellos Fy^a/Fy^a null heterocigotos y por tanto los individuos homocigotos tenían mayor prevalencia a malaria por *P. vivax*. En otras regiones como Brasil los individuos Fy^b/Fy^b null tenían mayor riesgo de contraer malaria por este hemoparásito (25).

De 49 donantes que habitaban en áreas endémicas, el 90% de ellos tenía anticuerpos contra PvMSP1, de los cuales el 16% era Duffy positivo. De 185 pacientes únicamente el 9% tenía anticuerpos contra PvDBP y ellos eran Duffy positivo, no se presentaron casos de pacientes Duffy negativo con presencia de anticuerpos PvDBP. También se analizó la presencia de anticuerpos contra

el antígeno del esporozoo de *P. falciparum* (PfCSP), en donde la prevalencia de la población fue del 14% (25).

Retomando lo expuesto, *P. vivax* necesita para la invasión eritrocitaria tanto de PvCSP como DARC, se encontró que en 16 y 73% tenían alta expresión de DARC siendo Fy^a/Fy^a y Fy^a/Fy^b , comparado con 28 de 100 con baja expresión de DARC en el grupo Fy^a/Fy^b null y Fy^b/Fy^b null; sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,364$) (25).

Otras asociaciones del sistema Duffy

La disminución del DARC aumenta significativamente la tasa de cierre de la herida en fibroblastos queloides, especialmente a las 24 horas después de producida la herida ($P < 0,05$). La expresión de DARC en queloides puede contribuir a la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la enfermedad, ya que en los fibroblastos queloides *in vitro*, DARC tiene la capacidad de unirse a CCL2 y reducir la secreción de proteínas, retrasando y prolongando la activación de la inflamación inducida por lesiones (26).

De acuerdo con lo expuesto, es posible concluir que el polimorfismo de un solo nucleótido: -33T>C, el cual evita la expresión del antígeno Duffy en los glóbulos rojos, confiere una resistencia frente a la enfermedad de malaria causada por *P. vivax*; sin embargo, esta resistencia no es absoluta, ya que la DBP no es el único mecanismo patológico que utiliza el *Plasmodium vivax* para llevar a cabo la infección en el ser humano, pero al parecer, sí la más eficiente. Lo cual podría ser explicado, por ejemplo, en que la ausencia de la expresión del FY en los individuos, es un factor protector frente a la etapa de infección hemática de este parásito, debido a que no tienen DARC en los eritrocitos, e incluso, las personas Duffy negativo, pueden llegar a tener menor grado de parasitemia, y en presencia del FY, el FY^a es menos susceptible a la infección por *Plasmodium vivax* que el FY^b , debido a que es un receptor menos eficiente, conteniendo en los eritrocitos homocigotos para Fy^a , con niveles de menos del 50% para PvDBP que las células homocigotas Fy^b . La baja prevalencia de infección por *Plasmodium vivax* en personas Duffy negativo, sugieren también que la presencia del DBP es el principal mecanismo de infección del parásito (26).

Dentro de los mecanismos alternos con que cuenta este parásito para llevar a cabo la infección, según la revisión

realizada, se encuentran: la deficiencia de G6PD, la presencia del gen HBB que codifica para hemoglobina S, la prevalente diversidad genética en el dominio II del antígeno 1 de la membrana apical del *P. vivax* (Pvama-1DII) y el PvCSP. Además del papel del sistema Duffy en la resistencia por *Plasmodium vivax*, se encontró que el sistema Duffy tiene influencia en el mecanismo de la inflamación debido a su asociación con diversas quimioquinas (26).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. 2012: p. 219-233.
2. International Society of Blood Transfusion. [sede web]. [Acceso 16 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.isbtweb.org/>
3. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):801-870.
4. Hosoi, E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest*. 2008;55:174-182.
5. Rendón J. Genealogía Sanguínea Humana de Tres Generaciones en Genealogy Human Blood Three Generations Rendón Arias Family. Universidad Nacional. 2015;1-4.
6. Arbeláez C. Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. *Med Lab*. 2009;15:32.
7. Uhl L. Red blood cell antigens and antibodies. [Base de datos en Internet]. Revisión de literatura actual hasta: mayo de 2018. [Última actualización:10 de abril de 2017; acceso 17 abril 2018] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-antigens-and-antibodies>
8. González Á. Grupos sanguíneos y enfermedad. *Medicina clínica* 2005;125(10):382-388.
9. Góngora F. Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema "Diego" en donantes de sangre del hemocentro de la Cruz Roja, 2015.
10. Łukasik E, Waśniowska K. Antygeny UKładu grupowego Duffy: Budowa, właściwości serologiczne i funkcja. *Postępy Hig Med Dosw*. 2016;70:143-61
11. Osman NH, Sathar J, Leong CF, Zulkifli NF, Sabudin, Raja Raja, Othman A, et al. Importance of extended blood group genotyping in multiply transfused patients. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(3):410-416. DOI: 10.1016/j.transci.2017.03.009
12. Russo G, Faggioni G, Paganotti GM, Dongho GBD, Pomponi A, De Santis R, et al. Molecular evidence of *Plasmodium vivax* infection in Duffy negative symptomatic individuals from Dschang, West Cameroon. *Malar J*. 2017;16(1):74. doi: 10.1186/s12936-017-1722-2
13. Martins ML, da Silva AR, Santos HC, Alves MT, Schmidt LC, Vertchenko SB, et al. Duffy blood group system: New genotyping method and distribution in a Brazilian extra-Amazonian population. *Mol Cell Probes* 2017;35:20-26. doi: 10.1016/j.mcp.2017.06.001
14. Ceravolo I, Sánchez B, Sousa T, Guerra B, Soares I, Braga E, et al. Naturally acquired inhibitory antibodies to *Plasmodium vivax* Duffy binding protein are short-lived and allele-specific following a single malaria infection. *Clinical & Experimental Immunology* 2009;156(3):502-510. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03931.x
15. Zimmerman P, Ferreira M, Howes R, Mercereau O. Red Blood Cell Polymorphism and Susceptibility to *Plasmodium vivax*. *Adv Parasitol*. 2013;81:27-76. doi: 10.1016/B978-0-12-407826-0.00002-3
16. Ansel A, Lewis JD, Melnick DJ, Martins C, Valladares-Padua C, Pérez-Sweeney B. Genetic variants related to disease susceptibility and immunotolerance in the Duffy antigen receptor for chemokines (DARC, Fy) gene in the black lion tamarin (*Leontopithecus chrysopygus*, primates). *Am J Primatol*. 2017;79(10):e22690. doi: 10.1002/ajp.22690
17. Mitra R, Mishra N, Rath GP. Blood groups systems. *Indian J Anaesth* 2014;58(5):524-528. doi: 10.4103/0019-5049.144645
18. Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri O a., Kabaria CW, Gething PW, et al. The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun*. 2011;2(1):266. doi: 10.1038/ncomms1265
19. González L, Vega J, Ramírez JL, Bedoya G, Carmona-Fonseca J, Maestre A. Relationship between Duffy blood groups genotypes and malaria infection in different ethnic groups of Choco-Colombia. *Colombia Médica*. 2012; 43(3):189-195.
20. Dias S, Somarathna M, Manamperi A, Escalante AA, Gunasekera AM, Udagama PV. Evaluation of the genetic diversity of domain II of *Plasmodium vivax* Apical Membrane Antigen 1 (PvAMA-1) and the ensuing strain-specific immune responses in patients from Sri Lanka. *Vaccine* 2011;29(43):7491-7504. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.029
21. Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Sá JM, Adams M, et al. *Plasmodium vivax* infections over 3 years in Duffy blood group negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):744-52. doi: 10.4269/ajtmh.17-0254
22. Dang TT, Eurich DT, Weir DL, Marrie TJ, Majumdar SR. Rates and risk factors for recurrent pneumonia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Population-based prospective cohort study with 5 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):74-80. doi: 10.1093/cid/ciu247.
23. Ngassa Mbenda HGA, Das A. Molecular evidence of *Plasmodium vivax* mono and mixed malaria parasite infections in Duffy-negative native Cameroonians. *PLoS One*. 2014;9(8):e103262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103262>

24. Gelabert P, Olalde I, De-Dios T, Civit S, Lalueza-Fox C. Malaria was a weak selective force in ancient Europeans. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10.
25. Maestre A, Muskus C, Duque V, Agudelo O, Liu P, Takagi A, et al. Acquired antibody responses against *Plasmodium vivax* infection vary with host genotype for Duffy antigen receptor for chemokines (DARC). *PLoS One.* 2010;5(7):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0011437
26. Chen Y, Liao N, Lu F, Peng H, Gao J. The role of Duffy antigen receptor for chemokines in keloids. *Gene* 2015;570(1):44-49. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.071

PANCREATITIS AGUDA NECROTIZANTE. REVISIÓN DE MANEJO QUIRÚRGICO

Karen Sofía Corredor¹, Raúl David Delgado, Erwin Rodríguez García²

Resumen

La pancreatitis aguda es a escala mundial una de las patologías más comunes en el área abdominal, con una elevada tasa de presentación, de la que cerca del 80% es clasificada como leve, pero existe un porcentaje no despreciable de pacientes que presentan un cuadro de mayor severidad que se caracteriza por la evidencia de necrosis del tejido pancreático siendo uno de los mayores factores que se asocian a la elevada mortalidad del cuadro. Por la incapacidad del manejo médico de controlar esta progresión de la enfermedad, el manejo quirúrgico es fundamental con los pacientes que padecen necrosis pancreática. El objetivo de esta revisión es presentar las diversas técnicas quirúrgicas que se practican en la actualidad, yendo desde el manejo abierto hasta el mínimamente invasivo, con actualización sobre la aplicabilidad de estas técnicas y consensos mundiales sobre qué técnica es la recomendada para el manejo de la patología.

Palabras clave: pancreatitis aguda necrotizante, necrosectomía, drenaje percutáneo, necrosectomía laparoscópica, intervención mínimamente invasiva.

NECROTIZING ACUTE PANCREATITIS. REVIEW OF SURGICAL MANAGEMENT

Summary

Worldwide, acute pancreatitis is one of the most common pathologies in the abdominal area, with a high presentation rate, of which about 80% is classified as mild, but there is a non-negligible percentage of patients who present a greater severity which is characterized by evidence of pancreatic tissue necrosis, and is one of the major factors associated with the high mortality rate. Due to the inability of medical management to control this progression of the disease, surgical management is essential when it comes to patients suffering from pancreatic necrosis. The objective of this review is to present the various surgical techniques currently practiced, ranging from open to minimally invasive management, with updates on the applicability of these techniques and global consensus on which technique is recommended for the management of the pathology.

Keywords: acute necrotizing pancreatitis, necrosectomy, percutaneous drainage, laparoscopic necrosectomy, minimally invasive intervention.

¹ Estudiantes de VIII semestre de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² Cirujano general. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Raúl David Delgado Marrugo. raul-david2010@hotmail.com. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ra núm. 49-00, Bogotá, Colombia.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una de las enfermedades más comunes del tracto gastrointestinal, cuya incidencia global varía entre 4,9 y 73,4 casos por 100.000 (1). Es un proceso inflamatorio dinámico con un curso clínico benigno y baja mortalidad. Sin embargo, 10%-20% de los pacientes desarrollan una respuesta inflamatoria intensa, una variedad de complicaciones locales y sistémicas que conllevan un riesgo significativo de morbimortalidad (2).

Causada con mayor frecuencia por cálculos biliares o alcohol, con etiologías menos comunes, como tumores, trauma, hipertrigliceridemia, medicamentos (azatioprina, furosemida, esteroides) y lesiones iatrogénicas (CPRE y cirugía) (1). Produce una serie de sucesos que se generan en el área intersticial del páncreas que desencadenan una respuesta inflamatoria (3) que puede generalizarse llevando al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y su estadio final, la falla multiorgánica (MOF) que eleva considerablemente la mortalidad de los pacientes (4).

La Clasificación Revisada de Atlanta 2012 divide la pancreatitis aguda en tres categorías: leve, moderadamente severa y severa. Estas categorías se basan en la ausencia o presencia de complicaciones locales o sistémicas (3). La PA severa ocurre en el 15%-20% de los pacientes, se define por la presencia de insuficiencia orgánica persistente (no se resuelve en 48 horas) o muerte. En cuanto a las complicaciones locales (incluida la necrosis pancreática con o sin insuficiencia orgánica transitoria) son criterio de PA moderadamente severa. La necrosis pancreática (NP) se define como áreas difusas o focales de parénquima pancreático no viable >3 cm o >30% del páncreas (1), identificada en la tomografía computarizada (TAC) dinámica por la ausencia de realce del parénquima (5). Aproximadamente del 5% al 10% de los pacientes con PA desarrollan pancreatitis necrosante, con una alta tasa de mortalidad (4).

Este artículo revisará los manejos actuales de la PA necrotizante dejando a un lado el manejo médico o conservador y dando una breve descripción de los procedimientos quirúrgicos que se utilizan en la actualidad, mostrando los resultados de algunos estudios importantes que se debaten entre el manejo quirúrgico abierto y el manejo mínimamente invasivo.

Necrosis pancreática

Conociendo la definición de esta entidad, se ha buscado la mejor forma de clasificar o categorizar objetivamen-

te la cantidad de tejido necrótico a partir de exámenes diagnósticos, ya sea TAC o ultrasonido. Una de las clasificaciones más utilizadas es la siguiente:

La NP se divide en tres subtipos según la extensión y la ubicación de la necrosis:

- Necrosis parenquimatosa sola (5% de los casos).
- Necrosis de grasa peripancreática sola (20%).
- Necrosis de parénquima y grasa peripancreática (75%).

De los tres subtipos, la necrosis peripancreática tiene el mejor pronóstico. Sin embargo, todos los subtipos se asocian con un alto riesgo de morbimortalidad (5).

La historia natural de la NP es variable, puede permanecer sólida o líquida, estéril o infectarse con el tiempo. La necrosis del tejido pancreático y peripancreático puede progresar a una licuefacción con posterior organización y formación de una pared sin revestimiento epitelial, conocida como NP amurallada durante 4 semanas o más después del inicio (4). Las colecciones tardías pueden ser estériles o infectadas (5). La evidencia sugiere que no existe una correlación absoluta entre el grado de necrosis y el riesgo de infección, aunque esto todavía es controvertido (2).

La infección ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con NP, con una tasa de mortalidad del 20% al 50% (1). Se produce cuando los organismos intestinales se traslocan al tejido pancreático y peripancreático necrótico cercano. Los organismos comúnmente identificados son *Escherichia coli* y *Enterococcus species* (5). Esta complicación generalmente se manifiesta de 2 a 4 semanas después del inicio de los síntomas, en aquellos pacientes con no mejoría o deterioro después de 10 días de hospitalización (6). La técnica de aspiración con aguja fina guiada por TC para tinción de Gram y cultivo ha demostrado ser segura y efectiva para distinguir la necrosis infectada y la estéril. Aunque se recomienda su uso solo en situaciones selectas en las que no hay respuesta clínica a los antibióticos, como cuando se sospecha una infección fúngica (1), y no como herramienta de diagnóstico necesaria (4).

Debido a la alta tasa de mortalidad de la NP infectada en comparación con la necrosis estéril, los pacientes con infección generalmente necesitan una intervención (7). El momento óptimo para la intervención debe ser aproximadamente 4 semanas después del inicio de la PA,

cuando la inflamación vascular ha disminuido, y se ha organizado el proceso. En este punto, la respuesta inflamatoria retroperitoneal ha disminuido y las áreas necróticas se demarcan del tejido viable circundante, facilitando el desbridamiento y reduciendo el riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento (5).

En el pasado, la necrosectomía abierta era el pilar para el tratamiento de la necrosis infectada (6). Recientemente, con el desarrollo de los métodos de imágenes y la radiología intervencionista con métodos mínimamente invasivos el tratamiento de la NP ha experimentado cambios. Las técnicas nuevas incluyen drenaje y lavado percutáneos, necrosectomía endoscópica, desbridamiento asistido por laparoscopia, desbridamiento retroperitoneal asistido por video y una combinación de estas técnicas conocido como el enfoque “step-up” (7). A continuación, revisaremos cada una.

Necrosectomía abierta

Este ha sido el manejo estándar de la pancreatitis necrotizante desde que en Senn en 1886 manifestó que la remoción del tejido necrótico tanto pancreático como peripancreático podría ser beneficioso en pacientes con pancreatitis aguda severa (8); con el paso de tiempo fue implementado durante los años 1960 y 1970 como manejo primordial para pacientes con pancreatitis aguda severa y en los ochenta como intervención temprana cuando se evidenciaba infección del páncreas (9). El objetivo del procedimiento es impedir la sepsis y controlar la liberación de mediadores proinflamatorios (10,11), a partir de la combinación de remoción de tejidos necróticos y detritos ubicados en el área retroperitoneal, con el ánimo de preservar el páncreas (10).

Uno de los puntos más importantes además de reconocer si el paciente debe ser llevado a necrosectomía es el tiempo en el cual se realizará el procedimiento posterior al diagnóstico, esto debido a que se ha encontrado que el tiempo es uno de los mayores determinantes de mortalidad para pacientes con pancreatitis necrotizante (10). Mier y cols. (12) en un estudio con 36 pacientes a quienes se le realizó necrosectomía, encontraron que a los pacientes que se les hizo la necrosectomía temprana (48-72 horas) posterior al ingreso tenían un odds ratio 3,4 veces más que a quienes se les hizo tardíamente (12 días). Es importante reconocer que esta estrategia de intervención debe ser retrasada el mayor tiempo posible, preferiblemente 4 semanas después del comienzo del cuadro (13).

La necrosectomía abierta se ejecuta realizando una incisión en la línea media del abdomen o incisión flanco retroperitoneal, seguido de remoción manual del tejido necrótico con pinzas de disección roma por sobre pinzas cortantes (14), posterior a la resección se decide qué técnica se empleará para el mantenimiento del paciente, se conocen cuatro métodos:

1. Empaquetamiento abierto: propuesto por Bradley (15) en 1993 se caracteriza por la realización de un proceso llamado marsupialización en el cual se busca esperar el cambio del tejido necrótico por tejido de granulación en el retroperitoneo, este proceso dura aproximadamente 48 horas (6), en el reporte del manejo de 71 pacientes con necrosis pancreática infectada, fueron manejados con empaquetamiento abierto y desbridamiento planeado repetitivo cada 2-3 días hasta la resección total del tejido necrótico; se evidenció una mortalidad del 15%.
2. Relaparotomías planeadas: Sarr y cols. (16) realizaron en 1991 el primer ensayo clínico donde 23 pacientes documentados con pancreatitis necrotizante a quienes se les realizó desbridamiento del tejido muerto por etapas o relaparotomías con una media de 2-5 por paciente, con un posterior cierre primerio tardío sobre los drenajes, sin la necesidad de realizar marsupialización. La mortalidad hospitalaria fue de 17% con morbilidad de 52%.
3. Lavado continuos posoperatorios: Beger y cols. (17) en 1988 reportó el primer estudio grande de este manejo, el estudio constaba de 95 pacientes con pancreatitis necrotizante a quienes se les realizó necrosectomía con posteriores lavados por 25 días con una media de 8 1/24 h, la mortalidad hospitalaria fue de 8,4% además de encontrar beneficios en preservar tejido pancreático ya que en los lavados se eliminaban tejido muerto y compuestos activos como fosfolipasa A2, endotoxinas, entre otros (17-19). Esta técnica tiene la ventaja de que el abdomen es cerrado completamente y los drenajes son ubicados a nivel retroperitoneal permitiendo que no se necesite de futuras intervenciones generando un descenso de la morbilidad posoperatoria (19). Para la realización de los lavados posoperatorios se implementan dos o más tubos de doble lumen de alto calibre (20-24 French) y un tubo de diámetro mayor (28-32 French), esto con la finalidad de realizar la irrigaciones por los de diámetro menor, mientras que el diámetro elevado funciona

como drenaje, los drenajes se pueden remover entre 2-3 semanas (6).

4. Empaquetamiento cerrado: Fernández-Del Castillo y cols. (20) en 1998 dieron a conocer los resultados de 64 pacientes a quienes se les realizó desbridamiento de necrosis pancreática y peripancreática con posterior empaquetamiento cerrado y la colocación de múltiples drenajes Penrose y drenajes de succión cerrados, demostrando una mortalidad del 6,2% además de que el 69% de los pacientes tuvieron mejoría con el procedimiento inicial y no fue necesario reintervenirlos. Esta técnica permite el control de sangrados pequeños y grandes que pueden ocurrir en el posoperatorio gracias a la cantidad de drenajes que se utilizan, los cuales pueden ser removidos mínimo 7 días después de su colocación (6). Rodríguez y cols. (21) en el 2008 revisaron el manejo de 167 pacientes a quienes se les hizo desbridamiento en una etapa con posterior empaquetamiento cerrado, en que la mortalidad fue tan solo de 11,4% siendo mayor en pacientes que fueron intervenidos antes de 28 días, con un 20,3% contra tan solo un 5,1% de los intervenidos después de los 28 días del diagnóstico.

En la actualidad, de estos cuatro métodos el más utilizado es desbridamiento con lavados continuos posoperatorios, debido a que permite remover tejido necrótico residual mediante los drenajes, disminuyendo la necesidad de reintervención (6). Aunque se cuenta con datos limitados que evidencien en la actualidad los resultados de estos cuatro procedimientos tanto los lavados continuos posoperatorios como el empaquetamiento cerrado son técnicas superiores al empaquetamiento cerrado y la relaparotomía planeada (19). Inclusive se evidencia además que los lavados continuos y el empaquetamiento cerrado son técnicas que son implementadas con excelentes resultados para necrosis, tanto estéril como infectada (11), y el cierre se realizará cuando no se encuentre necrosis residual (19).

La diferencia entre los estudios hace que los reportes de la mortalidad de la intervención abierta sean muy diversos; algunas revisiones reportan valores del 6-25% (19,22) con tasas de mortalidad de hasta el 95% (19). Una de las revisiones más conocidas por su baja tasa de mortalidad fue la realizada por Madenci y cols. (23), que reportaron una mortalidad del 8,8% en 68 pacientes a quienes se les realizó necrosectomía abierta, pero se encontró que el 74% de los pacientes desarrollaron fístula pancreática, y el 62% de los pacientes necesitaron ser

reintervenidos; el 41% ingresó para colocación de drenaje percutáneo y el 15% por sintomatología persistente, además encontró que la edad avanzada, score Apache II elevado, falla multiorgánica posoperatoria son los factores que se asocian con mayor mortalidad (21,24).

Una de las desventajas más importantes de esta intervención son las elevadas tasas de complicaciones que se pueden encontrar, tanto intraoperatorias como posoperatorias; las posoperatorias pueden dividirse en inmediatas y tardías. Entre las inmediatas la falla orgánica y la perforación de víscera hueca son las más graves debido a que se necesita reintervenir al paciente para controlarlas (19). La complicación tardía más común es la fístula pancreatocutánea y enterocutánea que puede llegar a ocurrir en un 53% de los pacientes a quienes se les realiza una intervención abierta (20).

Abordaje percutáneo

Con el pasar de los tiempos y la inclusión de nueva tecnología a la medicina en 1998, Freeny y cols. (25) reportaron el resultado del estudio de 34 pacientes con pancreatitis aguda necrotizante manejados de forma primaria con drenaje percutáneo guiado por TAC, donde 16 de los pacientes (47%) fueron curados exitosamente. Esta clase de intervención se realiza mediante la colocación de catéteres de calibre 12-30 Fr. con un acercamiento preferiblemente retroperitoneal lo que permite una menor tasa de contaminación y fuga en el área abdominal (19).

El objetivo de esta técnica es controlar y drenar el líquido que se encuentre alrededor de la necrosis pancreática sin eliminar el tejido necrótico (26), siendo utilizado en su mayoría para colecciones que no resuelven, control de la sepsis y el primer paso de intervención *step-up* (19).

La mayoría de los estudios se basan en el protocolo realizado por Besselink y cols. (27) en el 2006, en la prueba Panter, en la que se evalúa una intervención *step-up* contra necrosectomía abierta, en la cual después de la colocación del drenaje, estos se irrigan con 50 ml de solución salina tres veces al día, durante 72 horas, si no se encuentra mejoría durante este tiempo se realiza una TAC para revisar la posición de los drenajes.

Esta técnica necesita de un componente fundamental como la TAC, siendo el primero Freeny y cols. con sus resultados previamente demostrados, lo que llevo a múltiples estudios que repetían la técnica siempre guiada con la TAC, hasta que Wroński y cols. (28) en el 2013

quisieron demostrar la seguridad y la eficacia del ultrasonido como método guía para la realización del drenaje percutáneo de 18 pacientes con pancreatitis aguda necrotizante, donde 6 (33%) fueron tratados exitosamente además de concluir que esta técnica tiene una morbimortalidad aceptablemente baja, demostrando que no se encuentra diferencia entre el uso de TAC y el ultrasonido.

Aunque la TAC es la técnica más utilizada como guía para este procedimiento, también aporta y arroja datos importantes cuando se realiza previamente durante el diagnóstico, Tong y cols. (29) en el 2012 revisaron el desenlace de 34 pacientes a quienes se les realizó drenaje percutáneo como primera elección, en donde encontraron que en pacientes donde hubo una densidad media de la TAC > 30HU y distribución de la necrosis infectada, se asociaba con la necesidad de necrosectomía posterior al drenaje percutáneo.

Baal y cols. (30) en el 2010 realizaron la primera revisión sistemática demostrando los resultados de 11 estudios (384 pacientes) en los que se utilizó el drenaje percutáneo como primera opción y mostrando que el 55,7% (214) no necesitaron de necrosectomía posterior al drenaje.

Aunque no hace parte de nuestro objetivo, múltiples estudios demuestran los buenos resultados de esta intervención para pacientes con necrosis infectada, siendo Hollemans y cols. (31) en el 2016 cuando 113 pacientes con diagnóstico de necrosis infectada con un drenaje exitoso en un 35%, e incluso se encontró que el sexo masculino, falla multiorgánica, incremento porcentaje de necrosis y colección heterogénea son factores que se relacionaban con disminución en la eficacia de la intervención en un 60% y, con los cuatro factores, una caída hasta del 2%, resultados que Ke y cols. (32), el mismo año, evaluando 15 estudios con un total de 577 pacientes, donde el 56,2% de los pacientes fueron tratados exitosamente con una reintervención en el 38,5% y mortalidad de 18%.

Grinsven y cols. (33) en el 2017 compararon la estrategia proactiva contra el procedimiento estándar, ellos evalúan constantemente la funcionalidad de los drenajes y en el caso de disfunción se procedía a incrementar su calibre. Los autores encontraron que en los pacientes con una estrategia proactiva, aunque se incrementaba el calibre del drenaje, se disminuía el porcentaje de aparición de disfunción multiorgánica en el 90% y solo el 28,6% fue llevado a una necrosectomía posteriormente.

Entre las complicaciones comunes de este procedimiento está la hemorragia (28) y la fistula como la más común, demostrada en el 25,1% de los pacientes (30,32).

Necrosectomía laparoscópica

Se describió en 1990, pero no logró ganar popularidad debido a la dificultad técnica (3). El objetivo de esta intervención es realizar un procedimiento similar a la cirugía abierta, con las ventajas de la cirugía laparoscópica: disminuir la estancia hospitalaria, el dolor posoperatorio, las complicaciones derivadas de grandes laparotomías, como evisceraciones o infecciones de la herida quirúrgica (34).

Al igual que en la cirugía abierta, la necrosectomía laparoscópica utiliza un procedimiento retrogástrico transmesocólico, retroperitoneal o transgástrico (35). La vía retrogástrica permite un acceso y una visualización adecuada del páncreas y del tejido necrótico. La técnica retroperitoneal consiste en insuflar el retroperitoneo con CO₂, y realizar un drenaje endoscópico o videoscópico. Este procedimiento conlleva el riesgo de contaminación peritoneal con necrosis infectada (3).

En la técnica transgástrica utilizada en NP, abscesos y pseudoquiste pancreático, se efectúa un acceso combinado: endoscópico y laparoscópico, se introducen en el estómago bajo visión endoscópica, trocates de expansión radial para fijarlos al estómago y 2 o 3 trocates auxiliares, se realiza el desbridamiento a través de la cara posterior del estómago. Ofrece la oportunidad de realizar un desbridamiento adecuado en una sola operación sin el uso de drenajes, disminuyendo la estancia hospitalaria. Evita el desbridamiento peritoneal adicional y la formación de fistulas pancreáticas externas, las complicaciones a largo plazo son limitadas y la recuperación es más corta. Hay algunas advertencias, la necrosis debe estar separada de la pared, lo que requiere 4 semanas desde el inicio de la PA. Dado el aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la operación temprana y el impulso reciente para retrasar la operación, esto es un problema menor (36). Como otras intervenciones mínimamente invasivas, existen consideraciones anatómicas específicas que limitan su generalización a todos los pacientes, la ubicación de la necrosis debe ser retrogástrica y debe limitarse al tejido pancreático y peripancreático. La necrosis alejada del páncreas requiere estrategias alternativas (3).

El procedimiento laparoscópico, actualmente, no está ampliamente defendido, sin embargo, se ha demostrado que la intervención laparoscópica es segura en va-

rias series de casos pequeños (7). Cuschieri, en el 2002, describió por primera vez la técnica de necrosectomía infracólica laparoscópica con irrigación del saco menor como una alternativa válida de la necrosectomía abierta. En ese mismo año, Ammori reportó un caso de pancreatitis necrotizante infectada, manejada por abordaje transgástrico laparoscópico. El tiempo operatorio fue de 270 min, el paciente se recuperó sin incidentes y permaneció asintomático a los 2 meses de seguimiento (3). En el 2011, Wani y cols. reportaron los resultados de 15 pacientes sometidos a necrosectomía laparoscópica. No hubo complicaciones posoperatorias relacionadas con el procedimiento (infecciones graves de la herida, fistulas intestinales o hemorragia posoperatoria) (3,7).

Otra alternativa que ha mostrado resultados similares a la cirugía laparoscópica estándar es la cirugía laparoscópica mano-asistida. Parehk, en el 2006, realizó un estudio retrospectivo de esta técnica como tratamiento de la NP. Describió un procedimiento infracólico para acceder al saco menor utilizando tres puertos y un puerto de acceso manual para agrandar la ventana en el mesocolon transversal y eliminar fácilmente el tejido necrótico (3). Las indicaciones fueron necrosis documentada, falla orgánica progresiva o síntomas persistentes. La tasa de éxito fue del 77%, la mortalidad del 11%, con una tasa de morbilidad del 58% (fístula pancreática, infecciones de la línea central y por *Clostridium difficile*). Se observó una reducción en la incidencia de complicaciones importantes de la herida (3,7).

Esta técnica permite una mejor visualización de las estructuras vasculares del páncreas, cuya lesión es causa importante de morbilidad en el procedimiento abierto. Además, proporciona una mejor exposición del saco menor, el canal paracólico izquierdo y la cabeza del páncreas, superando la limitación principal del procedimiento abierto retroperitoneal, al no poder desbridar por completo el tejido necrótico. También proporciona un mejor acceso a las colecciones que no son susceptibles de intervención endoscópica (3). La técnica endoscópica no es factible si la necrosis tiene una licuefacción mínima, con restos sólidos predominantes, se prefiere el procedimiento laparoscópico (35). Por otra parte, presenta un menor riesgo de infecciones de la herida quirúrgica y diseminación de infecciones al retroperitoneo (7).

A pesar de las tasas de éxito de hasta el 85%, tiene un riesgo considerable de fistulas pancreáticas y daño de los vasos cólicos y esplénicos. Por lo anterior, las técnicas la-

paroscópicas se han modificado, implementado puertos de mano y cirugía robótica (35).

Independientemente de la vía laparoscópica, muchos expertos coinciden en que las reintervenciones después de cualquier procedimiento laparoscópico son extremadamente difíciles (22). Hasta la fecha, no hay evidencia suficiente de que alguna de las técnicas laparoscópicas sea superior a la cirugía abierta. Sin embargo, dependiendo de indicaciones individuales específicas y experiencia personal, se pueden lograr buenos resultados (35).

Necrosectomía endoscópica transluminal

Procedimiento mínimamente invasivo, descrito por primera vez en 1996 por Baron y cols. (22), ampliamente utilizado como tratamiento de la NP infectada y la NP amurallada sintomática (dolor abdominal persistente, dificultad para el vaciamiento gástrico, obstrucción de vía biliar, etc.) (4). Dependiendo de la ubicación del área necrótica, el procedimiento endoscópico puede realizarse por vía transgástrica o transduodenal. Esta técnica implica el drenaje y la necrosectomía endoscópica retroperitoneal directa a través de la pared gástrica o duodenal, mediante el uso de guía ecográfica endoscópica, permitiendo así una mejor definición de la colección y la vasculatura circundante (34).

El tiempo recomendado para realizarla es entre la cuarta a sexta semana después de inicio de la PA; luego de este tiempo la NP se organiza y se autolimita por una cápsula inflamatoria, haciendo el procedimiento seguro y factible.

Se realiza bajo sedación consciente sin necesidad de anestesia general. Inicialmente la colección necrótica se punciona con una aguja número 19, luego se inserta un *stent* de calibre 10 y se introduce un endoscopio delgado en la cavidad necrótica a través de este, los restos necróticos se desbridan usando asas de polipectomía, pinzas de cuerpo extraño, canastilla de Roth o metálicas, fórceps y riogo (36).

Antes de la introducción del *stent* metálico, el procedimiento incluía la colocación de *stents* de plástico con irrigación y drenaje nasoquístico, sin desbridamiento mecánico de la cavidad necrótica. La tasa de éxito reportada por Papachristou y cols. fue del 81% (22). Antes de la introducción del *stent* metálico, el procedimiento incluía la colocación de *stents* de plástico con irrigación y drenaje

nasoquístico, sin desbridamiento mecánico de la cavidad necrótica. La tasa de éxito reportada por Papachristou y cols. fue del 81% (22). Luego, Seewald y cols. (37) introdujeron el concepto de desbridamiento mecánico a través de la inserción del endoscopio. El éxito fue mayor con una tasa de resolución del 91%. Desde entonces, múltiples estudios y ensayos han demostrado la eficacia de este enfoque.

El uso de *stents* metálicos autoexpandibles, reportado y por primera vez por Bello B, Matthews JB. (34), quienes utilizaron un *stent* esofágico para el tratamiento de la NP infectada con buen resultado. En los últimos años se han desarrollado nuevos modelos, que a diferencia de los *stent* plásticos, pueden colocarse en un solo paso sin la necesidad de fluoroscopia (36).

Similar a la necrosectomía abierta, el desbridamiento satisfactorio a menudo no se obtiene con un solo procedimiento, pueden requerirse de 2 a 5 intervenciones endoscópicas para lograr la resolución (35). Esto se debe a que la instrumentación actual limita la capacidad de crear una cistogastrotomía o cistoduodenostomía amplia para realizar un desbridamiento eficaz en una sola sesión (36).

A lo largo de los años, múltiples estudios han comparado estas dos técnicas; el ensayo piloto Penguin, aunque pequeño (solo 22 pacientes), demostró que el procedimiento endoscópico podría asociarse con menos complicaciones (fístulas y falla multiorgánica) y una respuesta inflamatoria reducida, medida por los niveles séricos de interleucina 6 (22,36). Por lo anterior, el enfoque endoscópico produce una menor morbilidad y mortalidad en comparación con la necrosectomía (4,34).

La respuesta proinflamatoria reducida y la prevención de falla multiorgánica después de la necrosectomía endoscópica podrían explicarse por dos factores. En primer lugar, con el uso de un orificio natural como vía de acceso a la cavidad retroperitoneal, ya no es necesaria la disección quirúrgica para llegar al saco omental o al retroperitoneo. En segundo lugar, la necrosectomía endoscópica se realiza bajo sedación consciente y no requiere anestesia general. Esta es una diferencia importante porque se sabe que la anestesia general induce o prolonga la inflamación sistémica en pacientes críticamente enfermos (2,10).

La necrosectomía endoscópica es un procedimiento desafiante que requiere de un gastroenterólogo o cirujano bien entrenado en endoscopia terapéutica, además de un centro hospitalario que cuente con recursos profesiona-

les, infraestructura y herramientas, ya que pueden ocurrir complicaciones graves como perforación, hemorragia y embolia (38). Sin embargo, estos riesgos se pueden minimizar prestando una atención meticulosa a los detalles técnicos (2). Antes de intentar la necrosectomía endoscópica, deben realizarse pruebas imagenológicas, como la TC, para confirmar que la colección está encapsulada por una pared madura y se encuentra muy cerca de la luz (7); la NP debe estar en contacto con la pared gástrica o duodenal (a una distancia menor a un centímetro) para poder realizar su desbridación por esta técnica (7). Por tanto, el acceso al área de necrosis a menudo está restringido, no se pueden alcanzar colecciones en lugares más distantes (35). Es importante determinar la integridad del conducto pancreático, ya que las alteraciones de este se asocian con peores resultados (22).

Durante el proceso de necrosectomía endoscópica, debe evitarse la insuflación excesiva de la cavidad con aire y debe realizarse un desbridamiento restringido a los restos necróticos que se han desprendido de la pared, en lugar de intentar forzosamente eliminar el material necrótico adherido. El uso de dióxido de carbono, en lugar de aire para la insuflación es aconsejable para minimizar el riesgo teórico de embolia gaseosa (2).

El estudio Gepar, un estudio multicéntrico sobre necrosectomía endoscópica transluminal, documentó un caso de embolia aérea fatal, en los últimos años el dióxido de carbono se usa con mayor frecuencia (4). La perforación gástrica es una complicación específica de la necrosectomía transgástrica. En el ensayo de Bausch y cols., el procedimiento transgástrico se asoció con perforación gástrica en aproximadamente un tercio de los pacientes, que requirieron laparotomía inmediata. Además, la necrosectomía prolongada o repetida podría provocar lesiones iatrogénicas del conducto biliar común o pancreático, con posterior formación de fístula biliar o pancreática (35).

El procedimiento endoscópico ha demostrado ser seguro y efectivo; sin embargo, esta técnica no está disponible en todas las instituciones y a menudo se requiere de procedimientos repetidos para un drenaje máximo.

Necrosectomía retroperitoneal percutánea/endoscópica

Descrita por primera vez en 1980 por Fagniez y cols. como un híbrido entre el desbridamiento endoscópico y el retroperitoneo abierto. Esta técnica emplea el drenaje percutáneo retroperitoneal guiado por CT como ruta de acceso. Después de dilatar este canal se avanza un

endoscopio para proporcionar una visualización directa de la necrosis. A continuación, se realiza una incisión a través de un procedimiento translumbar izquierdo o una pequeña incisión subcostal (5-7 cm), se realiza desbridamiento y lavado hasta la resolución de la necrosis (6,35). Puede introducirse un puerto laparoscópico en la incisión cuando no se puede continuar el procedimiento bajo visión directa (11). El término utilizado para describir este procedimiento es desbridamiento retroperitoneal asistido por video (VARD) (7).

Horvath y cols. en el 2010 realizaron un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia del VARD en 40 pacientes con NP infectada diagnosticada mediante FNA. 25 pacientes se sometieron a VARD y el 81% requirieron una única intervención. Se encontró que los pacientes que requirieron cirugía abierta tenían una colección central con extensión inferior a la raíz mesentérica, por lo tanto, no eran aptos para drenaje o VARD. La morbilidad asociada incluyó hemorragia (6%), rigidez entérica (10%) y ninguna mortalidad. En general, en la literatura se informa una tasa de éxito promedio del 88%, la mortalidad oscila entre 0%-20% y la morbilidad periprocedimental del 10%-30% (7).

Una ventaja de esta técnica es que conserva la cavidad necrótica como un compartimento protegido por paredes, evitando así la contaminación de todo el abdomen. Por otro lado, una limitación importante es la necrosis pancreática o peripancreática con un patrón difuso de propagación sin una cavidad delimitada por paredes (38).

Esta técnica no está libre de complicaciones graves, incluyendo: hemorragia severa, hasta en el 20% de los pacientes, con una tasa de mortalidad de hasta el 30%-40%, y la perforación colónica en el 15% de los casos. Sin embargo, son inusuales si se evita la necrosectomía en las primeras semanas (7).

Varios estudios han explorado el potencial del enfoque endoscópico vs. el VARD, como el ensayo Penguin, sugiriendo equivalencia; sin embargo, demostró superioridad de la técnica endoscópica en términos de tasa de morbilidad y mortalidad mundial reducida, del 80% al 20%; este estudio ha sido criticado debido al pequeño número de pacientes y mortalidad excesiva, del grupo VARD. Por tanto, estos resultados deben considerarse prudentemente (11).

Un estudio retrospectivo en 62 pacientes, que comparó la necrosectomía abierta vs. VARD y vs. ETN, mostró

una reducción significativa tanto en las complicaciones como en la mortalidad con los enfoques mínimamente invasivos en comparación con la necrosectomía abierta. Tanto el VARD como la ETN fueron superiores a la cirugía abierta, pero las dos técnicas mínimamente invasivas en sí tuvieron resultados casi equivalentes (2).

Procedimiento combinado

Actualmente, el procedimiento intensificador, la combinación de técnicas mínimamente invasivas *step-up* se propone como manejo estándar para la NP (4). El objetivo es controlar la sepsis, en lugar de eliminar completamente la necrosis infectada (6), utilizando un drenaje percutáneo seguido, de ser necesario, por VARD o un drenaje transluminal endoscópico seguido de necrosectomía endoscópica (4). Esto reduce la tasa de complicaciones y muerte, al minimizar el trauma quirúrgico y la respuesta inflamatoria a una intervención quirúrgica en pacientes críticamente enfermos (6).

Una ventaja de este procedimiento es que la mayoría de las colecciones necróticas son accesibles por vía percutánea y grandes fragmentos de necrosis pueden ser eliminados (22). Aunque es útil para colecciones laterales, su papel para las mediales (como las posteriores al estómago) es controvertido, y el procedimiento endoscópico podría ser más adecuado en estos casos (3).

El estudio Panter, publicado por Van Santvoort y cols. y Besselink y cols. en el 2010, estableció un cambio de paradigma en el manejo de la NP infectada con un procedimiento conservador y mínimamente invasivo (7). Incluyó 88 pacientes, 43 se sometieron a necrosectomía abierta y 45 a un procedimiento intensivo (7,25). Mostró que el procedimiento *step-up* se asoció con una menor tasa de complicaciones mayores (falla multiorgánica, perforación visceral, fistulas, sangrado) en comparación con la necrosectomía abierta (40% vs. 69%) (25). Aunque la mortalidad no fue significativamente diferente entre los dos grupos, la morbilidad a largo plazo, incluida, diabetes mellitus (16% vs. 38%), hernias incisionales (7% vs. 24%) y requerimiento de enzimas pancreáticas (7% vs. 33%) fue mayor en el grupo de procedimiento abierto (7).

Actualmente, un consenso multidisciplinario favorece los métodos mínimamente invasivos sobre la cirugía abierta para el tratamiento de la necrosis pancreática (1). El enfoque intensivo está emergiendo como tratamientos de elección, pero su aplicabilidad depende de la disponibilidad de conocimientos especializados y de un equipo

multidisciplinario dedicado al tratamiento de la pancreatitis aguda severa y sus complicaciones (1,19).

El procedimiento intensivo ha demostrado su eficacia, y al conjugar los beneficios de estas técnicas, representa una posible solución para la pancreatitis necrotizante grave (5). Sin embargo, pocos ensayos han comparado este procedimiento con la necrosectomía abierta, y falta un consenso sobre el mejor momento y el manejo adecuado para realizarla (3).

El ensayo Tension actualmente en curso en los Países Bajos tiene como objetivo evaluar la forma óptima de realizar un procedimiento *step-up* mínimamente invasivo (necrosectomía endoscópica versus VARD). Sus resultados se esperan con ansias (7).

Aunque no hay mucha información en la literatura sobre complicaciones asociadas a este procedimiento, existe el riesgo de desarrollar una fístula pancreático-cutánea crónica con este enfoque (38).

Conclusiones

El tratamiento de la NP infectada ha experimentado cambios en los últimos años. Siempre que sea posible, la intervención se pospone hasta que se demarquen las colecciones necróticas, facilitando la necrosectomía y reduce las complicaciones relacionadas con los procedimientos de drenaje y desbridamiento.

Hasta la fecha, la necrosectomía abierta se considera una técnica efectiva con la que se han comparado las intervenciones más recientes. Sin embargo, este enfoque está asociado con una morbilidad y mortalidad significativa, se debe considerar como el último recurso cuando las demás fallan. El manejo de la necrosis infectada se ha desplazado hacia enfoques menos invasivos. Varios estudios han mostrado mejores resultados para los enfoques mínimamente invasivos, incluyendo el drenaje percutáneo y la necrosectomía endoscópica. El llamado enfoque intensivo, actualmente ha sido postulado como la terapia estándar recomendada para el manejo actual de la necrosis pancreática.

Aunque prometedoras, estas técnicas mínimamente invasivas tienen limitaciones considerables, los pacientes a menudo son sometidos a largas hospitalizaciones y procedimientos múltiples, una mayor demanda de equipos técnicos y habilidades laborales radiólogo intervencionista y no están exentas de complicaciones.

El tratamiento de los pacientes con pancreatitis necrotizante sigue siendo un desafío; a pesar de los avances recientes, todavía existen muchas inquietudes y la literatura disponible es poca.

Referencias

1. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;(June):1-16.
2. Ang TL, Kwek ABE, Tan SS, Ibrahim S, Fock KM, Teo EK. Direct endoscopic necrosectomy: A minimally invasive endoscopic technique for the treatment of infected walled-off pancreatic necrosis and infected pseudocysts with solid debris. *Singapore Med J*. 2013;54(4):206-11.
3. Mathew MJ, Parmar AK, Sahu D, Reddy PK. Laparoscopic necrosectomy in acute necrotizing pancreatitis: Our experience. 2014;10(3).
4. Sorrentino L, Chiara O, Mutignani M, Sammartano F, Brioschi P, Cimbanassi S. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review. *World J Emerg Surg*. 2017;1-14.
5. Chua TY, Walsh RM, Baker ME, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: Diagnose, treat, consult. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(8):639-48.
6. Kokosis G, Pérez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16106-12.
7. Kostka R, Havlůj J, Uk LF, Gürlich MR. Akutní nekrotizující pankreatitida: klasické laparotomie vs. miniinvasivní postupy. 2017;160-5.
8. Chang Y. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16925-34.
9. Bugiantella W, Rondelli F, Boni M, Stella P, Polistena A, Sanguinetti A, et al. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions. *Int J Surg [Internet]*. 2016;28:S163-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.12.038>
10. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13412-23.
11. Werner J, Feuerbach S. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut [Internet]*. 2005;54(3):426-36. Disponible en: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2003.035907>
12. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg [Internet]*. 1997;173(2):71-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074366>
13. (AISP) TIA for the S of the P. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2015;47(7):532-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.022>

14. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics* [Internet]. 2014;34(5):1218-39.
15. Bradley EL. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1993 Sep [cited 2017 Dec 19];177(3):215-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8356492>
16. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P, Farnell MB, Johnson CD. Acute necrotizing pancreatitis: Management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* [Internet]. 1991;78(5):576-81.
17. Beger HG, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* [Internet]. 1988 Mar [cited 2017 Dec 19];75(3):207-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349326>
18. Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg*. 2010;251(5):783-6.
19. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor J a, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* [Internet]. 2012;41(8):1176-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086243>
20. Fernández-del-Castillo C, Ratter D, Makary M, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 1998;228(5):219-24.
21. Rodríguez J, Razo A, Targarona J, Thayer S, Rattner D, Warshaw A, et al. Debridement and Closed Packing for Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis: Insights into Indications and Outcomes in 167 Patients. *Ann Surg*. 2008;247(2):294-9.
22. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing pancreatitis: Current management and therapies. *Clin Endosc*. 2017;50(4):357-65.
23. Madenci AL, Michailidou M, Chiou G, Thabet A, Fernández-del Castillo C, Fagenholz PJ. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 2014;208(3):324-31.
24. Wormer BA, Swan RZ, Williams KB, Bradley JF, Walters AL, Augenstein VA, et al. Outcomes of pancreatic debridement in acute pancreatitis: Analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2010. *Am J Surg* [Internet]. 2014;208(3):350-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.12.030>
25. Freeny P, Hauptmann E, Althaus S, Traverso L, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *Am J Roentgenol*. 1998;170:969-75.
26. Rasslan R, Novo F da CF, Bitran A, Utiyama EM, Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2017;44(5):521-9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000500521&lng=en&tng=en
27. Besselink MG, Van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, et al. Minimally invasive "step-up approach" versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (Panter trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg* [Internet]. 2006;6(1):6. Disponible en: <http://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-6-6>
28. Wroński M, Cebulski W, Karkocha D, Słodkowski M, Wysocki Ł, Jankowski M, et al. Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2013;27(8):2841-8.
29. Tong Z, Li W, Yu W, Geng Y, Ke L, Nie Y, et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis. *Pancreas*. 2012;41(2):302-5.
30. Van Baal MC, Van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. Vol. 98, *British Journal of Surgery*. 2011. p. 18-27.
31. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ali UA, Van Goor H, et al. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg* [Internet]. 2016;263(4):787-92. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201604000-00021>
32. Ke L, Li J, Hu P, Wang L, Chen H, Zhu Y. Percutaneous catheter drainage in infected pancreatitis necrosis: A systematic review. *Indian J Surg*. 2016;78(3):221-8.
33. van Grinsven J, Timmerman P, van Lienden KP, Haveman JW, Boerma D, van Eijck CHJ, et al. Proactive versus standard percutaneous catheter drainage for infected necrotizing pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2017;46(4):518-23. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201704000-00010>
34. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. 2012;18(46):6829-35.
35. Hermeneit GAS, Klar BMRE. Minimally invasive surgery for pancreatic disease—Current status. 2016;276-83.
36. Worhunsky DJ, Qadan M, Dua MM, Park WG, Poultsides GA, Norton JA, et al. Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):735-43.
37. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, De Weerth A, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: A new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):92-100.
38. Logue JA, Carter CR. Minimally invasive necrosectomy techniques in severe acute pancreatitis: Role of percutaneous necrosectomy and video-assisted retroperitoneal debridement. 2015;2015.

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II CON ANTECEDENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)?

María C. Amaya B.², Angy P. Cabrera T.², Juan F. García G.², María C. Herrera B.², Daniel S. Perdomo P.², Daniela Rodríguez E.², John A. Rodríguez M.², Catherine R. Galvis A.¹

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor incidencia a escala mundial. Ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado el efecto cardioprotector de la metformina a través de un impacto en el endotelio reduciendo el riesgo isquemia-perfusión. El objetivo en este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) por medio de la agrupación de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis que informan resultados cardiovasculares en cuanto a la metformina, y a partir de esto generar un punto crítico en el tratamiento de estos pacientes teniendo en cuenta el beneficio/riesgo.

Materiales y métodos: agrupación de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis sobre los efectos de la metformina en el miocardio experimental mediante una búsqueda en las bases virtuales PubMed, ClinicalKey, Access-Medicine, OVID y ProQuest, con los términos MeSH: Metformin, IAM, Efficacy, Safety, Hypoglycemic agents. Las búsquedas se realizaron el 18 de septiembre del 2017.

Resultados: todos los resultados favorecieron la metformina con heterogeneidad limitada entre los estudios, cuyo objetivo principal era reducir los síntomas de hiperglucemia y el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares específicamente la disminución del riesgo del infarto agudo de miocardio.

Conclusiones: la recolección de estudios de tipo retrospectivo y metaanálisis han demostrado que la metformina es segura, con incidencias muy bajas de efectos adversos y mínimo riesgo de acidosis láctica. Su eficacia contribuye a una disminución significativa de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes DM2 por su impacto en el área endotelial a través del mecanismo AMP y disminución de la formación de placa aterosclerótica.

Palabras clave: metformina, infarto agudo de miocardio (IAM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipoglucemiantes, eficacia, seguridad.

¹ Química farmacéutica epidemióloga. Docente cátedra en Farmacología y Terapéutica IV y V semestre, Universidad Militar Nueva Granada. Facultad de Medicina.

² Estudiantes de VI semestre de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Catherine Galvis catherine.galvis@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3.ra núm. 49-00, Bogotá, Colombia.

WHAT IS THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TREATMENT WITH METFORMIN IN TYPE II DIABETIC PATIENTS WITH A BACKGROUND OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (AMI)?

Summary

Introduction: Diabetes mellitus type 2 (DM2) is one of the chronic non-communicable diseases with the highest incidence worldwide. Clinical trials and meta-analyses have demonstrated the cardioprotective effect of metformin through an impact on the endothelium; hence, reducing the ischemia-perfusion risk. The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of metformin treatment in type 2 diabetic patients with a history of acute myocardial infarction (AMI) by grouping randomized clinical trials and meta-analyses that report cardiovascular outcomes in terms of metformin, and from this, generate a critical point in the treatment of these patients, while taking into account the benefit/risk.

Materials and methods: Grouping of randomized clinical trials and meta-analyses on the effects of metformin in the experimental myocardium through a search in the virtual bases PubMed, ClinicalKey, Access-Medicine, OVID and ProQuest, using the terms MeSH: Metformin, AMI, Efficacy, Safety, Hypoglycemic agents. Searches were made on September 18, 2017.

Results: All the results favored metformin with limited heterogeneity among the studies, whose main objective was to reduce the symptoms of hyperglycemia and the risk of microvascular and macrovascular complications, specifically the reduction of the risk of acute myocardial infarction.

Conclusions: The collection of retrospective studies and meta-analyses have shown that metformin is safe, with very low incidences of adverse effects and minimal risk of lactic acidosis. Its efficacy contributes to a significant decrease in the risk of cardiovascular events in DM2 patients due to its impact on the endothelial area through the AMP mechanism and the reduction of atherosclerotic plaque formation.

Keywords: metformin, acute myocardial infarction (AMI), type 2 diabetes mellitus (DM2), hypoglycaemic agents, efficacy, safety.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un grupo heterogéneo de trastornos que tienen como fenotipo común diferentes grados de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina por el páncreas y aumento en la producción de glucosa por el hígado como los principales defectos. La historia natural de la DM2 va precedida por periodos variables de trastornos subclínicos del metabolismo de la glucosa, que se clasifican respectivamente como glucemia en ayuno alterada y un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa (1). Es una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor incidencia a escala mundial, con un número aproximado de 422 millones de adultos estimado para el año 2014 dada por el aumento excesivo de peso corporal (lípidos), sedentarismo y hábitos alimenticios inapropiados, siendo un problema de salud pública que podría prevenirse con cambios en el estilo de vida (2,3).

La DM2 es el tipo de DM más frecuente, algunos grupos etarios como afroamericanos, latinos/hispanos, indígenas americanos, estadounidenses de origen asiático, nativos de Hawái u otros isleños pacíficos, tienen mayor predisposición a esta. La prevalencia de la DM2 ha aumentado a lo largo del tiempo; este incremento es impulsado por el crecimiento de la población y el envejecimiento (4). Los pacientes con DM2 son 2,5 veces más propensos a desarrollar insuficiencia cardíaca que los que no tienen diabetes, y más del 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen diabetes simultánea (5).

Para el 2016, en el reporte de la OMS para Colombia se estimó que la DM2 es la causa del 3% del total de la mortalidad a cualquier edad; de este porcentaje, 1.220 muertes se presentaron en hombres entre 30 y 60 años, 1.350 en hombres de 70 años o más, y para las mujeres se encontró un estimado de 1.450 muertes en edades de 30 a 69 años, y 2.030 para aquellas que tenían 70

años o más. En Colombia, la prevalencia de DM2 oscila entre el 7,6% para los hombres y 8,5% para las mujeres, con un 8% para el total de la población (6). Se han evaluado las zonas rurales donde la prevalencia de la DM es menor del 2%, entre los factores de riesgo más relevantes se destacan la alta frecuencia de sobrepeso (más del 30%) y de síndrome metabólico (entre 20% y 35%) (7). Solamente para este país, en el año 2000, se estimó el costo atribuido a la DM en 2.586,8 millones de dólares, de los cuales 2.172 millones corresponden a costos indirectos, los cuales evalúan el tiempo consumido, tanto remunerado como no remunerado, y 415 millones a costos directos, los cuales hacen referencia a los costos producidos por el empleo de una determinada tecnología. Para limitar estos costos sanitarios, económicos y sociales de la DM2, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes recomienda reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de un paciente a través del control de cambios en el estilo de vida e inclusión de fármacos que ayuden a la disminución y control de los niveles de glucosa en sangre (8).

Con el paso de los años se ha buscado un tratamiento contra la mayor parte de las características patológicas de la DM2 y se ha considerado el uso de la metformina, un medicamento de la familia de las biguanidas que se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose como el fármaco de elección para pacientes con sobrepeso cuando no logran el control glucémico adecuado solo con dieta y el ejercicio. Aunque en 1978 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) ordenó el retiro de dicha fenonina de biguanida del mercado debido a una estrecha asociación con acidosis láctica y problemas cardiovasculares, los análisis retrospectivos indican que la metformina es segura, con una incidencia muy baja de efectos secundarios graves y un riesgo mínimo de desencadenar la acidosis láctica (9).

Teniendo en cuenta sus tres mecanismos principales, reducir la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenolisis, incrementar en el músculo la sensibilidad a insulina, mejora de la captación de glucosa periférica y su utilización, y además retrasar la absorción intestinal de glucosa (10). Se ha convertido en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con DM2, y prescrita en el 7,8% de pacientes prediabéticos, dada su eficacia y seguridad, capacidad de poder prescribirse en combinación con otros fármacos antidiabéticos, y lo más importante de este artículo, sus múltiples beneficios cardiovasculares

que han evidenciado diversos estudios epidemiológicos en animales y humanos en los que la metformina reduce significativamente las lesiones de isquemia-reperfusión, a través de un mecanismo consistente en la inhibición de AMPc en combinación con incremento en la producción de óxido nítrico endotelial (11), junto a otras vías como la de señalización PI3K. Asociado también a la mejora del perfil de riesgo cardiovascular mediado por la pérdida de peso, la resistencia a la insulina mejorada, la reducción del síndrome metabólico, la reducción del colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de los biomarcadores cardíacos en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (12).

El objetivo en este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) por medio de la agrupación de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis que informan resultados cardiovasculares en cuanto a la metformina, y a partir de esto generar un punto crítico en el tratamiento de estos pacientes teniendo en cuenta la balanza beneficio/riesgo.

Materiales y métodos

La agrupación de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis sobre los efectos de la metformina en el miocardio experimental se realizó mediante una búsqueda exhaustiva en las bases virtuales PubMed, ClinicalKey, Access-Medicine, OVID y ProQuest, con los términos MeSH: metformin, IAM, efficacy, safety, hypoglycemic agents. Las búsquedas se realizaron el 18 de septiembre del 2017.

Se tuvieron como criterio de exclusión ensayos clínicos y metaanálisis de más de 7 años de publicación. Además de realizar búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios incluidos y las revisiones pertinentes para identificar estudios relevantes adicionales.

Historia

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de *Galega officinalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes (1,3,9). Jean Sterne, en su publicación en 1957, fue el primero en reconocer la eficacia oral del hipoglicemiente en humanos “dimetilbiguanidina metformina” aunque la terapéutica potencial de guanidi-

nas había sido documentada mucho antes en 1918 por Watanabe, quien descubrió el efecto de las inyecciones subcutáneas de hidrocloreuro de guanidina en los niveles de glucosa en sangre en conejos (9,13).

La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la DM2 (1), pero según el informe de Sterne, se introdujeron en el Reino Unido en 1958 con el nombre de Glucaphage y posteriormente fueron aprobadas por la FDA para el uso en Estados Unidos (9). A lo largo de 50 años de administración, la metformina se ha convertido en el antidiabético oral prescrito con más frecuencia en México y en Europa y es parte del esquema básico de tratamiento. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró su perfil de seguridad en pacientes diabéticos, arrojando buenos resultados costo-beneficio (1,3), por otro lado, se vieron los efectos antiaterogénicos de este fármaco, más tarde se descubrió que reducía significativamente muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico) (1).

En noviembre 6 de 1997 la FDA añadió la falla cardíaca congestiva como una contraindicación para la administración del medicamento debido a que entre mayo de 1995 y junio de 1996, 47 pacientes fueron diagnosticados con acidosis láctica asociada al uso de metformina. Fue hasta el 2006 cuando la FDA removió esta contraindicación permitiendo su uso con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o inestable (14).

En la actualidad, la metformina es el “estándar de oro” y el fármaco de elección para tratar a los pacientes con DM2. Un análisis retrospectivo ha sugerido que la metformina puede tener efectos beneficiosos en pacientes con cáncer, proponiendo que sea por efectos en el metabolismo o independientes a este y actúen directamente en la inhibición del crecimiento tumoral (9).

Farmacocinética y mecanismo de acción

La metformina tiene una base fuerte con un pKa de 12,4, por ello existe predominantemente como un catión protonado a pH fisiológico (9), tiene una biodisponibilidad entre el 30% y el 60%, y un tiempo de vida media de aproximadamente 2 horas, no está ligado a la proteína plasmática y se excreta de manera inalterada en la orina. El tracto gastrointestinal sirve como un sitio de acumulación y esto puede explicar la frecuencia de los efectos secundarios gastrointestinales (9,15). Esta se acumula en los eritrocitos, sirviendo como reservorio potencial (9).

La administración de metformina reduce la concentración de insulina en plasma en ayunas y mejora la sensibilidad a la insulina. Wilcock y Bailey demostraron con el uso del marcador 14C, que la metformina se concentra principalmente en hígado, riñón y tracto gastrointestinal (13) debido a que a pesar de que la metformina es hidrofílica, puede ser transportada a través de las membranas celulares por transportadores catión orgánicos (OCT) (9). OCT1 se expresa en el intestino, hígado y eritrocitos donde es absorbida en el intestino delgado de modo que ingresa al torrente sanguíneo sin unirse a proteínas plasmáticas, así alcanza el hígado y se concentra en los hepatocitos (9,16). Posteriormente, la metformina es eliminada por los riñones donde se encuentran OCT2 y es excretada en orina sin cambios estructurales (9). Sin embargo, la metformina abandona el cuerpo sin afectar la sensibilidad del músculo o el tejido adiposo por la insulina (16).

Por tal motivo, se ha propuesto que el mecanismo de acción de la metformina involucra la inhibición de la gluconeogénesis hepática al inhibir la isoforma mitocondrial de la enzima glicerofosfato deshidrogenasa, enzima que cataliza la conversión de glicerol en dihidroxiacetona fosfato (DHAP). De esta forma, la metformina induce una disminución de los niveles DHAP citoplasmáticos con un incremento de los niveles de NADH y lactato, que conduce a una reducción en la secreción de glucosa por los hepatocitos (9,16,17) (figura 1).

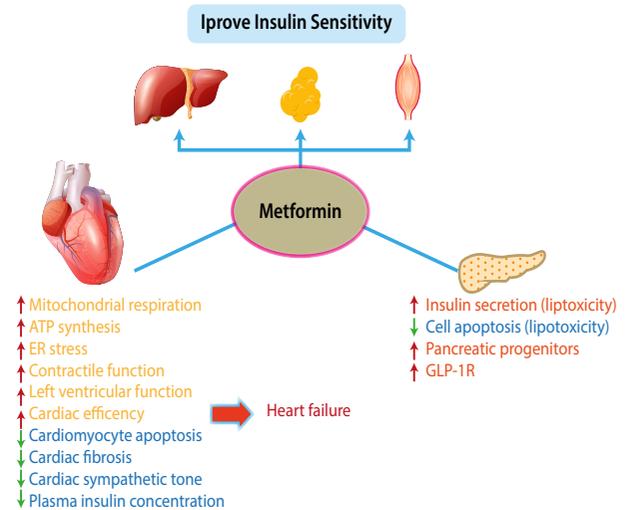


Figura 1. Efectos de la metformina. Tomado de Yang X, Xu Z, Zhang C, Cai Z, Zhang J. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic cells. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. 2017. p. 1984-90 (13). Tomado de *Biochimica et biophysica acta-Molecular basis of disease* (13).

La metformina como agente cardioprotector

La resistencia a la insulina no solo es característica de la DM2, es también de la insuficiencia cardíaca; esta lleva a obesidad y diabetes aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS), cada 1% de aumento en la concentración de hemoglobina sérica A1c (HbA1c) aumenta el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca en un 14%, 12% y 16%, respectivamente (13,18). Por tal motivo, el control intensivo de la glucemia en los pacientes con DM2 se ha asociado a una disminución de los eventos macrovasculares (se incluyen accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte por causas cardiovasculares o amputación por la gangrena isquémica), tal y como se evidencia en el estudio realizado por Rodney y cols. (2015), donde dicho control prevenía un evento macrovascular por cada 116 personas al año con HR:0,83 entre IC 95% (0,70-0,99; $p = 0,04$) (19).

Así mismo, en el estudio realizado por Lawien Al Ali y cols. (2015), indica que el riesgo cardiovascular difiere según las características del paciente. Los pacientes mayores, con glucemia subóptima, y aquellos con una mayor duración del diagnóstico de diabetes, están en mayor riesgo de eventos cardiovasculares con OR = 0,72-3,68; C95% (0,7-0,99); $p = 0,04$) (18,20).

El estudio realizado por Roumie y cols. (2012), demostró el efecto cardioprotector de la metformina comparando el aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares o incluso la muerte por el uso de sulfonilureas o metformina. Lo realizaron mediante la medición de los valores de HbA1c, colesterol, presión sanguínea, valores de creatinina e IMC, en este se evidenció que 18,2 pacientes entre 1.000 personas al año tenían un evento cardiovascular o morían por uno de estos, cuando eran tratados con sulfonilureas, mientras que solo 10,4 pacientes entre 1.000 personas tenían los mismos eventos cuando eran tratados con metformina HR: 1,21 entre IC 95% (1,13, 1,30). Este estudio encontró resultados similares al UKPDS, pero el análisis hecho por Roumie y cols. fue realizado con una mayor cohorte, por lo que sus resultados pueden ser más aceptados y tienen mayor valor significativo en el efecto cardioprotector de la metformina (21).

El estudio realizado por Zhao y cols. (2013), también muestra efectos cardioprotectores de la metformina por medio del fenómeno de “no-reflow” en pacientes que tuvieron una angioplastia después de haber tenido un in-

farto agudo de miocardio. El estudio mostró que el uso de metformina disminuye la incidencia del fenómeno de “no-reflow” a comparación de pacientes que no eran tratados con este fármaco (4,2 y 14,6%; $p = <0,05$). Sin embargo, el estudio recomienda realizar mayores análisis específicos sobre el efecto favorable que puede tener la metformina en la perfusión microvascular de los vasos epicárdicos en pacientes que cursan con DM2 ya que no son muy claros los mecanismos por los cuales la metformina puede generar este efecto cardioprotector (22).

La resistencia a la insulina altera el sistema y el medio neurohumoral, lo que conlleva cambios en el metabolismo, inflamación, aumento de circulación de citoquinas, así como la alteración de vías de señalización del miocardio. Los cambios en la señalización de insulina en los cardiomiocitos pueden causar falla cardíaca. La resistencia a la insulina contribuye a un remodelamiento cardíaco ventricular izquierdo o la disfunción mitocondrial que conduce a la represión de elementos de la señalización de la insulina en vías como las de transcripción de Akt-FOXO o GLUTs (GLUT1 y GLUT4 en miocardio) (13).

Se han observado los beneficios cardiovasculares de la metformina tales como pérdida de peso, control de la hiperinsulinemia, triglicéridos, LDL, colesterol y ácidos grasos libres mejorando la reactividad vascular y función endotelial, disminuyendo la agregación plaquetaria, aliviando estrés oxidativo, aterosclerosis y efecto antiinflamatorio (13) suprimiendo la acción de la respuesta proinflamatoria de los macrófagos (23). Además, mejora el estrés metabólico en el corazón mediante la reducción de los niveles de glucosa en la sangre utilizando dos mecanismos diferentes de acción: gluconeogénesis reducida y aumento de la captación de glucosa con estrecho acoplamiento a la oxidación por los tejidos periféricos, por lo cual mejora la función diastólica a largo plazo (24). Según un modelo experimental de falla cardíaca sugiere que la metformina puede atenuar el estrés oxidativo, apoptosis de cardiomiocitos y fibrosis cardíaca al inhibir la vía de señalización TGF β 1-Smad3 (13).

Primero, la activación de la AMPK por la metformina limita el daño de las células endoteliales aórticas causado por el estrés oxidativo en condiciones hiperglucémicas mediante la inhibición de la ruta NADP oxidasa (23). Segundo, la metformina mejora la función del ventrículo izquierdo a través de la activación de AMPK, eNOS y receptor activado por proliferador de peroxisoma-g

coactivador (PGC) 1 alfa; este último es un regulador de la energía celular. En tercer lugar, la metformina mejora significativamente la respiración mitocondrial y la síntesis de ATP en las células del miocardio. Cuarto, la metformina mejora la función contráctil mediante la supresión de la acumulación de glucosa 6-fosfato, conduciendo a una disminución de los niveles de insulina y niveles de TNF- α en circulación y miocardio (13) (figura 2).

Además, AMPK ejerce efectos sobre la síntesis de proteínas y la señalización de la insulina a través del *target* de rapamycin en mamíferos (mTOR)/p70 vía ribosomal S6 quinasa (p70S6K), que es conocido por su asociación con la prevención y regresión con la prevención y regresión de la hipertrofia del corazón. Por último, la activación de AMPK con metformina resulta en la translocación de GLUT4 miocárdicos, mejorando así la captación en el corazón (13).

Por otro lado, en un estudio realizado por Lexis CP y cols. (2014), no se encontró el efecto protector de la metformina sobre la función del ventrículo izquierdo en pacientes que presentaron infarto agudo de miocardio con elevación del ST que no tenían el antecedente previo de DM2 ($p = 0,69$) (25), aunque se observó una disminución de ciertos factores de riesgo cardiovasculares entre ellos los valores de colesterol-LDL, los niveles de HbA1c, ganancia de peso y los valores de colesterol total, comparado con un grupo al cual se le administró un placebo. Todos estos efectos causados por la metformina se vieron después de un tratamiento de 4 meses. Los autores también compararon los valores obtenidos de HbA1c con el estudio Camera (Carotid Atherosclerosis: Metformin for Insulin Resistance), el cual demostraba que el tratamiento con metformina durante 18 meses lograba disminuir en mayor proporción los valores de HbA1c (11) (figura 3).

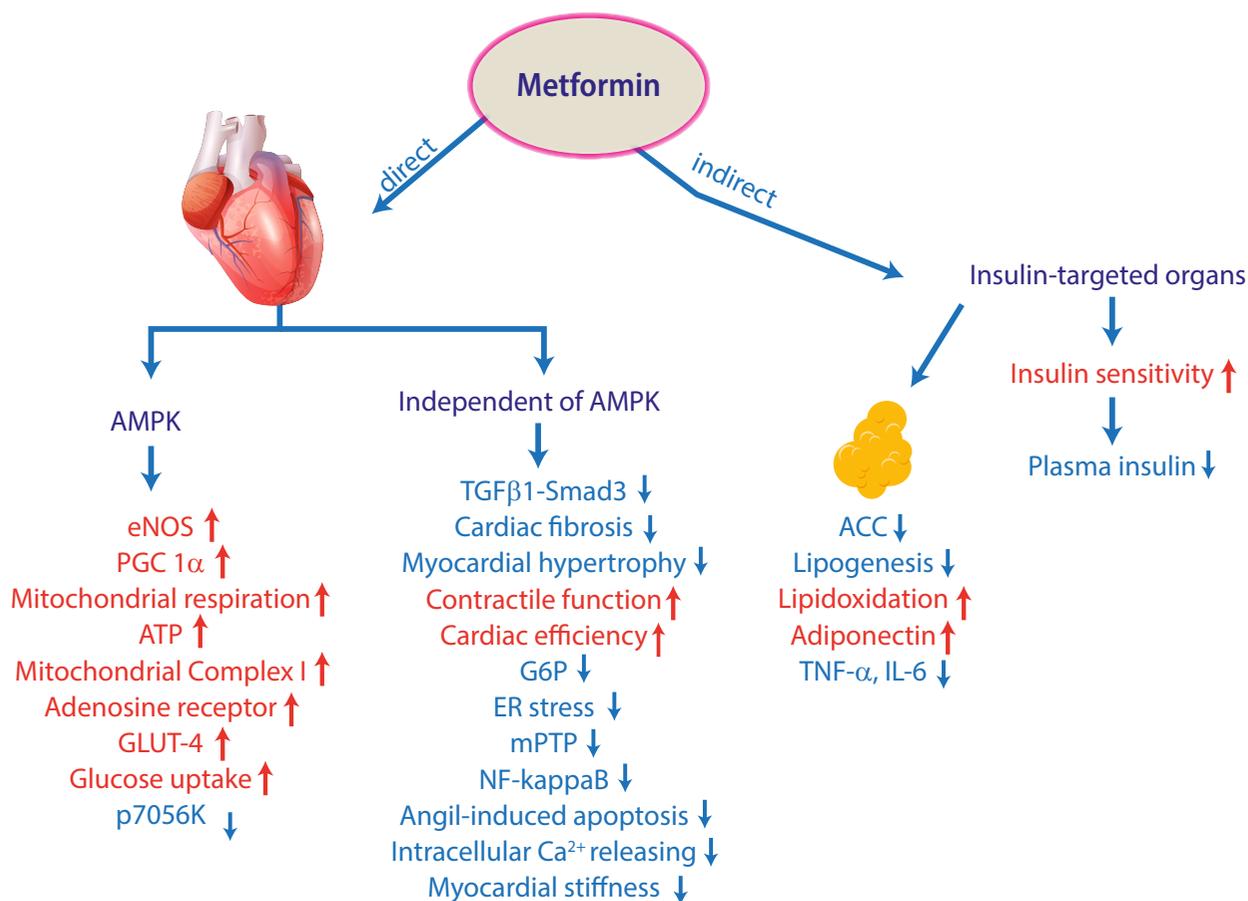


Figura 2. Rol protector directo e indirecto de la metformina en el sistema cardiovascular.

Tomado de Biochimica et biophysica acta—Molecular basis of disease (13).

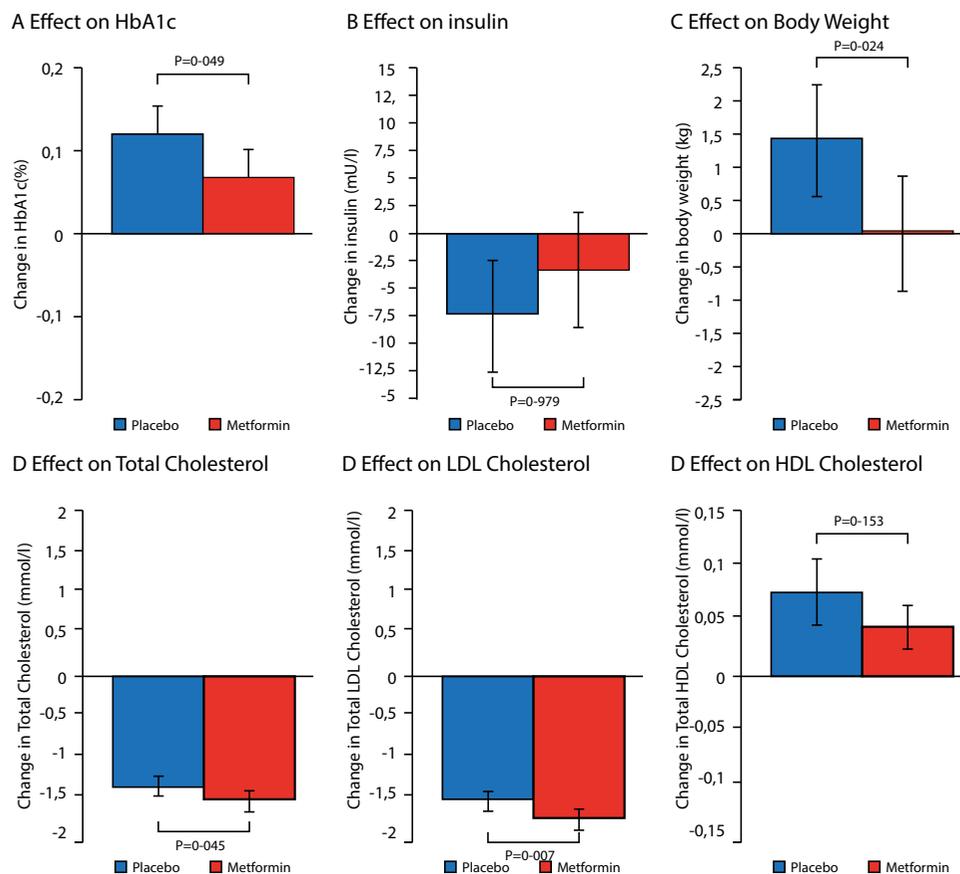


Figura 3. Cambios en los marcadores del metabolismo glucídico y el perfil de riesgo cardiovascular.

Tomado de Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes (12).

Efectos adversos

Entre los principales efectos adversos que se han reportado con el uso de metformina se encuentran náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, disminución de la absorción (vitamina B₁₂) y calambres abdominales. Así mismo, se ha encontrado que el uso de metformina en el caso de pacientes con DM2, puede desarrollar un estado de acidosis láctica aguda (ALA) que en la mayoría de los casos hace que los pacientes presenten un compromiso hemodinámico, lo cual conlleva a hipoxia tisular y un posible infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o sepsis, en los casos más severos (17,26). Además, su uso debe evitarse en pacientes con disfunción renal o hepática severa (9), deshidratados y en estado de hipoxia (17), por lo que se recomienda vigilancia continua por parte del personal de salud ante efectos secundarios.

La acidosis láctica se ha atribuido a la promoción del metabolismo anaeróbico a través de la interferencia con la respiración mitocondrial, lo que resulta en una mayor generación de lactato. Esto ocurre cuando los niveles de metformina alcanzan el rango tóxico (> 5,0 mg/l) debido a la disminución del aclaramiento renal, como en la enfermedad renal crónica avanzada o aguda lesión renal (27).

Para minimizar las molestias digestivas se propone iniciar el tratamiento con metformina en dosis de 500 mg 1 a 2 veces por día, con las comidas principales. Aumentar gradualmente hasta una dosis de 850 a 1.000 mg dos veces al día (después del desayuno y de la cena).

Los efectos secundarios más comunes de la metformina son los síntomas gastrointestinales en la naturaleza: dia-

rea, náuseas o molestias abdominales. Por lo general, son leves, transitorios y están relacionados con la dosis, pero pueden ocurrir en hasta el 50% de los pacientes que toman la medicación. Alrededor del 5% de las personas no puede tolerar el medicamento, incluso en dosis bajas. Los síntomas pueden mitigarse mediante titulación gradual o reducción de la dosis (27).

Si aparecen molestias digestivas se vuelve a la dosis previamente tolerada. No se espera beneficio adicional con dosis mayores a 2.000 mg/día. Si el preparado de liberación estándar no se tolera, se puede considerar el uso de metformina de liberación prolongada (28).

Seguridad y eficacia

La metformina es todavía considerada el medicamento de primera línea para el tratamiento de la DM2. Según las pautas de la American Association Diabetic es el agente farmacológico inicial preferido para la DM2. Actualmente, solo se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (18,29). Esto se debe principalmente al hecho de que la metformina, en general es bien tolerada, reduce los niveles de HbA1c en un 1%-2%, influye de manera favorable en el peso corporal, no aumenta el riesgo de hipoglucemia cuando se administra en monoterapia y por último es altamente costo-efectiva (30). Además de esto se usa como fármaco de primera línea ya que esta no requiere metabolización hepática y es secretada sin cambios por el riñón (31).

Un estudio de seguimiento por 10 años, aleatorizado y controlado (RCT) y un estudio clínico retrospectivo indican a largo plazo un factor protector en todos los pacientes con DM2 con riesgo microvascular (24%, $p = 0,001$) y riesgo emergente de infarto (15%, $p = 0,01$). Por otro lado, el riesgo de acidosis láctica e hipoglucemia asociado al tratamiento con metformina e infarto de miocardio es mínimo (13), pues dicha contraindicación fue eliminada por la FDA en el 2006 y la Asociación Americana Canadiense de Diabetes en el 2010 y la Sociedad Europea de Cardiología actualmente la recomiendan como primera línea de tratamiento (32). El uso a largo plazo de metformina en su mayoría favorece el aumento de la variabilidad en frecuencia cardiaca, disminuyendo el tono simpático, esto reduce la mortalidad y la morbilidad de pacientes obesos, DM2 y con falla cardiaca (13).

La última alerta expedida por la FDA el 4 de agosto del 2016 exige cambios al etiquetado con respecto a las recomendaciones de las medicinas para la diabetes que contienen metformina, a fin de ampliar el uso de este fár-

maco en ciertos pacientes con una función renal deteriorada (33). Se revisaron las alertas tanto en la FDA como en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) y no se encontró información que advierta sobre riesgos de desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes DM2 que utilicen metformina como terapia farmacológica.

Discusión

Todos los resultados favorecieron la metformina con heterogeneidad limitada entre los estudios, cuyo objetivo principal era reducir los síntomas de hiperglucemia y el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (34), específicamente la disminución del riesgo del infarto agudo de miocardio. A partir de los ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis se observó un efecto significativo límite sobre la mortalidad y no hubo efecto general sobre la hipertrofia cardíaca ($p = 0,65$), mostrando que la metformina mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debido a que la resistencia a la insulina contribuye a un remodelamiento cardíaco ventricular izquierdo o a la disfunción mitocondrial en vías como las de transcripción de Akt-FOXO o GLUTs (GLUT1 y GLUT4 en miocardio) ($p = 0,85$) (35).

Se evidenció que la metformina es capaz de activar la proteína quinasa por AMP protegiendo las células endoteliales de las arterias coronarias contra la lipoapoptosis diabética en entornos experimentales. Además, la monoterapia con metformina se asoció con una disminución del riesgo de infarto agudo del miocardio en pacientes con DM2 a través de la atenuación de la cardiomiolisis inducida por la taquicardia de las células auriculares y el estrés oxidativo (30). La metformina también mostró efecto en la mejoría del perfil lipídico de dichos pacientes, a través de la disminución en plasma de niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, LDL, VLDL y aumento en los niveles de HDL (36), por lo que un factor importante es la disminución del peso ocasionado por el uso de metformina utilizada en una mayor duración (12).

En el análisis retrospectivo del 2013, Zhao y cols. encontraron que el pretratamiento crónico con metformina se asoció con la reducción del fenómeno de no reflujo en pacientes con diabetes mellitus después de la angioplastia primaria para infarto agudo de miocardio como principal efecto cardioprotector ($p = <0,05$) (37).

Asociado a este, otro de los estudios evidenció una disminución la morbilidad y mortalidad de pacientes con DM2

tratados con metformina cuyo mecanismo involucra protección de la función endotelial, acelerando la fibrinólisis mediante la inhibición del plasminógeno, reduciendo la activación y agregación plaquetaria en el sitio vascular aterogénico y a su vez disminuyendo el riesgo de lesión isquemia-reperfusión miocárdica; asociado también con un menor riesgo de mortalidad relacionada con la enfermedad cerebrovascular (ECV) (37).

En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) 32 de los pacientes con DM2 con diagnóstico reciente y sobrepeso que recibieron metformina mostraron una reducción importante de infarto de miocardio, de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad, en general, en comparación con el grupo de pacientes que recibieron ($p = 0,05$) insulina o sulfonilureas por mecanismos que no pueden atribuirse totalmente a su efecto antihiper glucemiantes porque el control glucémico fue semejante en todos los grupos (1,38,39).

La Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea recomiendan reducir la HbA1c (hemoglobina glicosilada) de un paciente mediante intervenciones de estilo de vida y medicamentos hipoglucemiantes, comenzando con la metformina. Cuando no se alcanza dicho objetivo (HbA1c), recomiendan agregar sulfonilureas o inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4I), junto con otros medicamentos hipoglucemiantes. DPP-4I son una clase de fármacos hipoglucemiantes orales que aumentan los niveles de péptido similar al glucagón tipo 1 endógeno (GLP-1) al inhibir su metabolismo por la enzima DPP-4. En consecuencia, DPP-4I aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa mientras disminuyen la liberación de glucagón. Se ha demostrado que los DPP-4I reducen los niveles de HbA1c sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y con un efecto neutral sobre el peso. Sin embargo, el presente metaanálisis no ha demostrado beneficios significativos a corto plazo de las DPP-4I para la morbilidad/mortalidad y las complicaciones clínicas micro o macrovasculares en pacientes con DM2 (40).

En un estudio realizado con ratones diabéticos y no diabéticos en el año 2007, en el cual se sometieron a isquemia miocárdica transitoria durante un periodo de 30 minutos seguido de perfusión y la posterior administración de metformina (125 $\mu\text{g}/\text{kg}$), se evidenció que su administración antes de la isquemia o en la perfusión disminuyó la lesión miocárdica tanto en ratones diabéticos como en los no diabéticos. Es importante destacar que la metformina no alteró los niveles de glucosa en sangre. Durante la perfusión temprana, el tratamiento

con metformina tuvo una acción cardioprotectora mediante el aumento de la activación de AMPK inducida por isquemia reperfusion y aumentó significativamente la fosforilación del óxido nítrico endotelial (eNOS) (41).

Conclusiones

Diversos análisis retrospectivos ya han demostrado que la metformina es segura, con incidencias muy bajas de efectos secundarios y un mínimo riesgo de acidosis láctica (9). A pesar de ser retirada del mercado en el año 1978 por dicho riesgo, en la actualidad, no existe ninguna alerta sanitaria (FDA e Invima) que asocie el uso de metformina con el riesgo de eventos cardiovasculares. Además de comprobar su eficacia en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes, como las sulfonilureas, en las que se demostró a través de metaanálisis y estudios retrospectivos una disminución de la tasa de mortalidad en cuanto a IAM con un HR: 1,21 entre IC 95% (1,13, 1,30) (21). Así mismo, se evidenció la utilización de metformina como monoterapia asociada a menor riesgo cardiovascular al ser comparada con cualquier otro esquema de monoterapia hipoglucemiantes (42,43).

Su función como agente cardioprotector mediado por el mecanismo de la AMP y su transcripción ha generado un impacto en el área endotelial reduciendo el riesgo de isquemia-reperfusión desde las arterias coronarias y disminución del componente plaquetario para evitar posibles complicaciones, entre ellas aterosclerosis; así como su efecto reductor en el peso, factor importante que influye en la reducción de la grasa corporal total y de la grasa visceral, lo que puede ser el origen de enfermedades cardiovasculares (1,23,26).

La metformina actualmente ha sido un reto para los profesionales de la salud, en especial, para los médicos de atención primaria, en cuanto a la decisión de administrar el fármaco y en qué momento el paciente diabético necesita iniciar el tratamiento con metformina en la etapa temprana de la diabetes para modificar su curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico. En vista del beneficio general significativo del uso de metformina en las primeras etapas del tratamiento del paciente diabético, los médicos de atención primaria deben analizar con sus pacientes detalles sobre el inicio temprano de la metformina para su plan de manejo a largo plazo de la DM. Al mismo tiempo, el papel de las modificaciones del estilo de vida, incluida la dieta de DM, el ejercicio regular y el control del peso, es igualmente importante ya que ahora se alienta a los pacientes con enfermedades

crónicas a ser más autónomos o autoalimentados cuando viven con enfermedades crónicas (30).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Referencias

1. Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Metformin its Curr Appl Clin setting*. 2014;30(5):562-74.
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Internet] 2017 [3 de octubre del 2017]. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/
3. Lee K-T, Yeh Y-H, Chang S-H, See L-C, Lee C-H, Wu L-S, et al. Metformin is associated with fewer major adverse cardiac events among patients with a new diagnosis of type 2 diabetes mellitus: A propensity score-matched nationwide study. Chen Y-H, editor. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28):e7507.
4. American Diabetes Association. [Internet] s. f. [3 de octubre del 2017] <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-tipo-2/?referrer=https://www.google.com/>
5. Swift TMM. Metformin Use in patients with diabetes and heart failure: Cause for concern? *Diabetes Spectr*. 2009;22(1):18-20.
6. Organización Mundial de la Salud-Perfiles de los países para la diabetes, 2016. http://www.who.int/diabetes/country-profiles/col_es.pdf?ua=1
7. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av en Diabetol*. 2010;26(2):95-100.
8. Tamayo D. Diabetes en Colombia: costos asociados con su cuidado. *Obs Diabetes Colomb*. 2013;1-8. [Internet] https://odc.org.co/files/Diabetes_en_Colombia_-_Costos_asociados_con_su_cuidado.pdf
9. Kinaan M, Ding H, Triggler CR. Metformin: An old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium. *Med Princ Pract*. 2015;24(5):401-15.
10. Who.int. 2017 [cited 30 October 2017]. Available from: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/col_es.
11. Ramos-Peñafiel CO, Santoyo-Sánchez A, Olarte-Carrillo I, Queipo-García GE, Garfias-Becerra Y, Martínez-Tovar A. Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados. *Metformin. A kind weapon more civilized times*. 2015;31(6):719-32.
12. Lexis CPH, van der Horst ICC, Lipsic E, Wieringa WG, de Boer RA, Van den Heuvel AFM, et al. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes. *Jama*. 2014;311(15):1526.
13. Yang X, Xu Z, Zhang C, Cai Z, Zhang J. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017;1863(8):1984-90.
14. Kuan W, Beavers CJ, Guglin ME. Still sour about lactic acidosis years later: Role of metformin in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;23(3):347-353.
15. Triggler CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(6):245-68.
16. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1547-8.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
18. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Med – Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2016;12(17):947-57.
19. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-206.
20. Lee G, Oh S-W, Hwang S-S, Yoon JW, Kang S, Joh H-K, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. Reboldi G, editor. *PLoS One*. 2015;12(5):e0177646.
21. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157(9):601-10.
22. Zhao J-L, Fan C-M, Yang Y-J, You S-J, Gao X, Zhou Q, et al. Chronic pretreatment of metformin is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in patients with diabetes mellitus after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(1):60-4.
23. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657-69.
24. Al Ali L, Hartman MT, Lexis CPH, Hummel YM, Lipsic E, van Melle JP, et al. The effect of metformin on diastolic function in patients presenting with st-elevation myocardial infarction. Reboldi G, editor. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168340.
25. Lexis CPH, van der Horst ICC, Lipsic E, Wieringa WG, de Boer RA, Van den Heuvel AFM, et al. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes. *Jama*. 2014;311(15):1526.
26. Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, McAlister F, Lewanczuk R, Shibata MC, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: When academic equipoise meets clinical reality. *Trials*. 2009;10(12):doi: 10.1186/1745-6215-10-12.
27. Sánchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: Clinical use in type 2 diabetes. *Diabetol*. 2017;60(9):1586-93.

28. Villegas Valverde C. A., Frontela Noda M., García Figueroa I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;27(3):80-90.
29. Fung CSC, Wan EYF, Wong CKH, Jiao F, Chan AKC. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: A retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:137.
30. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: A review of clinical trial results across drug classes. *Am J Cardiol.* Elsevier; 2017;120(1):S17-27.
31. Botta CE. Insuficiencia cardíaca y diabetes: una combinación de alto riesgo. *Insf. card.* 2009;4(3):107-113.
32. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402.
33. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. [Internet] <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm493244.htm>
34. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetol.* 2017;60(9):1620-9.
35. Heszen NA, Riksen NP, Aalders B, Ritskes-Hoitinga M, El Messaoudi S, Wever KE. A systematic review and meta-analysis of the protective effects of metformin in experimental myocardial infarction. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183664.
36. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI. New insights into the role of metformin effects on serum omentin-1 levels in acute myocardial infarction: Cross-sectional study. *Emerg Med Int.* 2015 Nov 23;2015:283021.
37. Basnet S, Kozikowski A, Makaryus AN, Pekmezaris R, Zeltser R, Akerman M, et al. Metformin and myocardial injury in patients with diabetes and st-segment elevation myocardial infarction: A propensity score matched analysis. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2015;4(10):e002314.
38. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239-51.
39. Masmiquel L. Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: situación actual. *Semer-Med Fam.* 2014;40(2):80-8.
40. Rehman MB, Tudrej B V, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab.* 2017;43(1):48-58.
41. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJM, Bestermann WH, Tian R, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-Mediated Signaling. *Diabetes.* 2008;57(3):696-705.
42. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis V, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: Meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:14. doi: 10.1186/s12872-016-0187-5.
43. NM M, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51.

FENOTIPO BOMBAY Y PARA-BOMBAY ¿ASOCIADO A ENFERMEDAD?

Luisa Bolaños G.¹, Erika Panqueva P.¹, Sandra Rodríguez M. Ph. D²

Resumen

Los grupos sanguíneos son una serie de características antigénicas de la membrana de los glóbulos rojos y de otras células que son de suma importancia desde el punto de vista transfusional. De acuerdo con estas características pueden o no estar asociados a enfermedades y de igual forma pueden ser comunes como en el caso de los sistemas sanguíneos mayores ABO y RH o sistemas menores y poco explorados entre ellos el grupo sanguíneo Bombay y su variante el fenotipo para-Bombay. Dado el aumento de la incidencia de estos últimos en regiones como Asia, Europa e incluso algunos reportes en Colombia, se realizó una búsqueda de las características de estos grupos, sobre su genética y su asociación con enfermedad. Esta revisión de los grupos sanguíneos se hace además necesaria debido al desafío para los hospitales, médicos y bancos de sangre que a diario trabajan en pro de la salud y el bienestar de los pacientes en el área de la medicina transfusional.

Palabras claves: grupos sanguíneos, fenotipo Bombay, fenotipo para-Bombay, antígeno h, enfermedad hemolítica.

PHENOTYPE BOMBAY AND PARA-BOMBAY– ASSOCIATED WITH DISEASE?

Summary

Blood groups are a series of antigenic characteristics of the membranes of red blood cells and other cells that are of paramount importance from a transfusion point of view. According to these characteristics, they may or may not be associated with diseases, and similarly they may be common, as in the case of the ABO and RH major blood systems or minor systems and scarcely explored systems, including the Bombay blood group and its variant, the para-Bombay phenotype. Given the increase in the incidence of the latter in regions such as Asia, Europe and even some reports in Colombia, a search of the characteristics of these groups, their genetics and their association with disease, was carried out. This review of blood groups is also necessary due to the challenge presented for hospitals, doctors and blood banks which work on a daily basis for the health and welfare of patients in the area of transfusion medicine.

Keywords: blood groups, Bombay phenotype, para-Bombay phenotype, h antigen, hemolytic disease.

¹ Estudiantes IV semestre de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² Ph. D., docente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Correspondencia: Sandra Liliana Rodríguez Martín, sandra.rodriguez@unimilitar.edu.co. Transversal 5.ª núm. 49-00, Bogotá-Colombia.

Introducción

Los grupos sanguíneos son las propiedades inmunitarias presentes en la membrana de los glóbulos rojos como antígenos que pueden estar o no presentes y que están determinados genéticamente, los cuales son reconocidos por aloanticuerpos. Estas diferencias permiten la identificación de grupos sanguíneos por medio de las reacciones antígeno-anticuerpo indispensables en la práctica médica por su importancia clínica; estos grupos sanguíneos pueden expresarse en otras células y tejidos por lo que no son específicos de los hematíes (1).

Se han descrito aproximadamente 285 antígenos de grupos sanguíneos clasificados en 29 sistemas (2). El principal sistema sanguíneo es el ABO en el cual los eritrocitos que expresan los antígenos A corresponderá al grupo sanguíneo A, los que expresan antígeno B se asignan al grupo sanguíneo B y si no expresa ninguno de estos antígenos será el grupo sanguíneo O, estos antígenos son obtenidos de una sustancia o antígeno precursor llamado sustancia h.

Dentro de los grupos menores, el fenotipo Bombay es particularmente inusual, solo aparece en tres personas

de cada millón (aunque en Bombay dicha proporción aumenta hasta los 100 casos por cada millón de personas) (2), se caracteriza por no tener ninguno de los antígenos A, B o H y por tener los anticuerpos correspondientes anti-A, anti B y anti-H haciéndolo incompatible con cualquier otro tipo de sangre existente (3).

En los últimos años se han reportado varios casos de fenotipo Bombay en diferentes países lo que hace estrictamente necesario retomar las investigaciones acerca de este grupo sanguíneo y revisar las diferentes mutaciones presentes en el gen H, así como sus características y su variación, fenotipo para-Bombay.

Sistemas sanguíneos

Los sistemas sanguíneos fueron clasificados en dos grupos principales, mayores aquellos inmunológicamente fuertes (ABO y RH) y menores aquellos inmunológicamente débiles, pero que igualmente pueden causar reacciones inmunológicas severas (NMS, Lewis, Duffy, Kell, Li). Karl Landsteiner, médico patólogo, descubrió en 1901 el sistema ABO, posteriormente se descubrió en 1939 el sistema Rh (4).

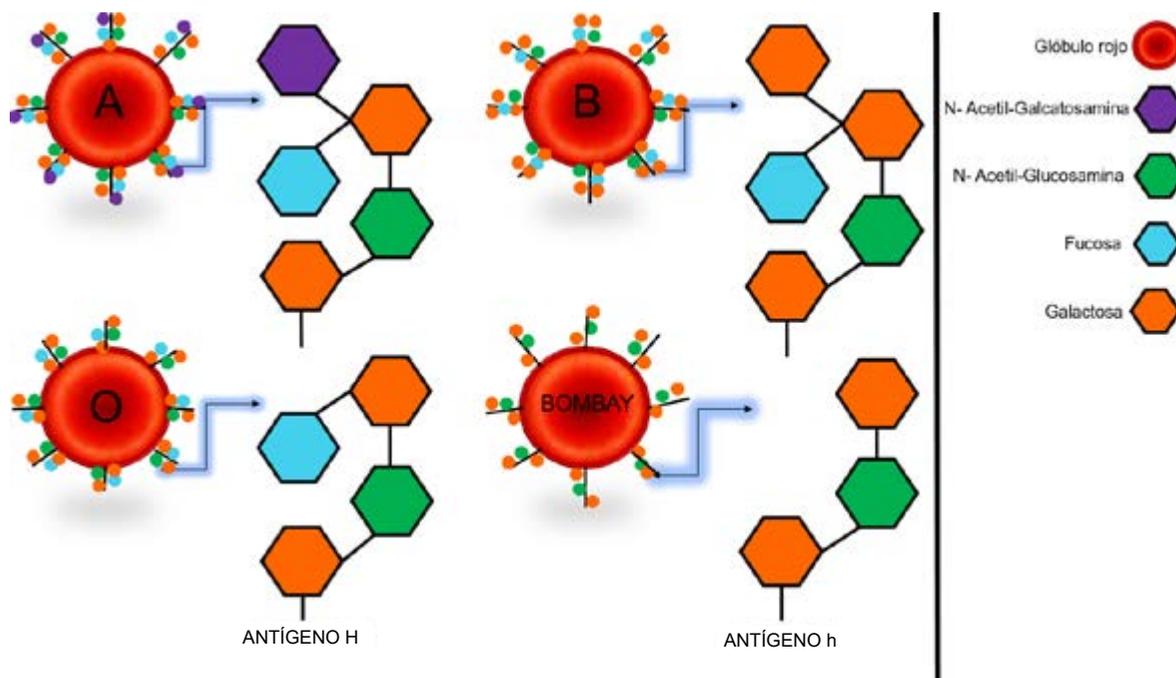


Figura 1. Antígenos del sistema ABO y fenotipo Bombay. Formación de los antígenos presentes en la membrana de los glóbulos rojos por medio de la enzima fucosiltransferasa (10).

Sistema ABO

El sistema ABO fue descubierto por Karl Landsteiner en 1901, es considerado el grupo sanguíneo más importante desde el punto de vista inmunohematológico. Los antígenos del sistema ABO se obtienen por medio de un precursor básico llamado sustancia o antígeno H que es obtenido por una enzima llamada fucosiltransferasa sintetizada por el gen H. Por tanto, antígenos A, B y O no son producto directo de un gen, sino de enzimas glucosiltransferasas sintetizadas en este gen (gen ABO del cromosoma 9) que actúa sobre el antígeno H, añadiéndole un residuo de carbohidrato llamado azúcar inmunodominante A o B (5,6).

La enzima que actúa sobre el antígeno H para producir el antígeno A y conformar el grupo sanguíneo A es la N-acetilgalactosaminiltransferasa, para conformar el grupo sanguíneo B es la enzima galactosiltransferasa y en el caso del grupo O, no existe una enzima que sintetice un antígeno para este grupo sanguíneo por lo que este tiene en su membrana solo el antígeno H (7), para que el residuo de carbohidrato sea aceptado por la molécula precursora se necesita de un grupo de fucosa añadido previamente por una enzima llamada fucosiltransferasa sintetizada por el alelo H del gen FUT1 (H/h) FUT2 secretor (8).

Algunas características del grupo sanguíneo ABO pueden predisponer o evitar posibles enfermedades, es decir, las enzimas que codifican los azúcares de membrana de los eritrocitos (antígenos que dan lugar a los tipos de sangre A, B, O) son las mismas que codifican azúcares en algunas bacterias y helmintos. Dado que en las personas de grupo O, las enzimas no forman estos antígenos, ellos tienen anticuerpos contra los azúcares formados por las mismas enzimas en estos microorganismos haciendo que el individuo tenga mayor protección frente a infecciones y parasitaciones. Así mismo, debido a la similitud entre los sacáridos de membrana de algunas bacterias (*Escherichia coli*) y los azúcares del grupo B se han reportado investigaciones que sugieren la predisposición a sufrir infecciones de las vías urinarias en personas carentes de anti-B, de igual forma el grupo A puede verse afectado por este microorganismo debido a no tiene anti-B. Otras enfermedades asociadas son: *Helicobacter pylori* que tiene mayor facilidad de anclarse al grupo sanguíneo O, cáncer gástrico colorrectal y de cérvix uterino en individuos O/B ya que estos desarrollan neoantígenos similares al grupo A, generando una reacción inmunológica dada por el correspondiente anticuerpo A (1).

Sistema Rhesus (Rh)

Al sistema ABO suele acompañarlo el sistema Rh, que es el segundo más importante debido a que el antígeno característico de este sistema proviene de un gen altamente polimórfico y tiene la capacidad de generar reacciones inmunitarias graves. En el sistema Rh tienen participación dos genes situados en el cromosoma uno, el gen RhD que produce el antígeno D y el gen RhCE, que contiene los alelos C/c y E/e. Se han descrito más de 40 antígenos para este sistema, siendo el Ag D el más importante que permite clasificar la sangre con Rh+ en caso de que el antígeno D está en la membrana o Rh negativo si este antígeno no está presente. Los individuos con Rh negativo serán poseedores de anticuerpos anti-D que actúan contra el antígeno D, lo que pone en manifiesto la importancia del sistema Rh para los procesos de transfusión sanguínea (1,8).

Hay dos genes, RHD y RHCE, que están estrechamente vinculados. Numerosos reordenamientos genéticos entre ellos han producido genes Rh híbridos que codifican antígenos Rh distintos. Hasta la fecha, se conocen 49 antígenos Rh y su importancia está relacionada con el hecho de que sus antígenos son altamente inmunogénicos. Algunas enfermedades asociadas son enfermedad hemolítica neonatal por anti-D y anemia hemolítica. La mayor predisposición a enfermedades ligadas al sistema Rh se presenta en individuos Rh negativo quienes originan anomalías morfológicas eritrocitarias como la estomatocitosis con anemia hemolítica (1,8).

Sistema kell

Es el tercer sistema más inmunogénico después del ABO y el Rh, está compuesto 27 antígenos sintetizados en el cromosoma 7 por el gen kell de los cuales los más importantes son el antígeno K (kell) y el antígeno k (cellano) que predomina (7). La interacción del antígeno KELL sobre la membrana del glóbulo rojo se hace por medio de una glicoproteína sintetizada por el gen XK del cromosoma X, si la proteína de este gen no se codifica entonces la interacción de los Ag del sistema kell será débil, de igual forma la clasificación kell negativo predomina sobre los individuos kell positivo. Los anticuerpos anti-k de este sistema son de tipo IgG y pueden causar reacciones hemolíticas pero de menor intensidad que las causadas por el anti-D (7,8). La enfermedad asociada a este grupo sanguíneo se relaciona únicamente con la forma grave de kell nulo en la cual no hay variante de antígenos kell por ausencia de su precursor, estas son: anemia hemolítica (en varones) que cursa con acantocitosis, distrofia muscular de Duchenne y enfermedad granulomatosa crónica.

Sistema Duffy

Fue descrita en 1950. Este sistema se encuentra principalmente en las personas de etnia caucásica y asiáticos, está codificado en el gen DARC (*Duffe antigen receptor for chemokines* en 1q22-q23) que codifica una glicoproteína Duffy. Los antígenos de este sistema son Fya y Fyb diferenciados por el aminoácido glicina aspártico respectivamente. Los anticuerpos anti-Fya y anti-Fyb son del tipo de inmunoglobulina G (7).

Las enfermedades relacionadas con este sistema son las infecciones parasitarias por *Plasmodium vivax* causante de la malaria que utiliza el receptor de Duffy para penetrar en el interior del glóbulo rojo facilitando su ciclo vital y *Plasmodium falciparum*, más agresivo y menos selectivo debido a que utiliza múltiples vías de entrada al glóbulo rojo (1,7).

Sistema li

Es un sistema de gran importancia debido a su relación con la anemia hemolítica por crioaglutininas en los autoanticuerpos que se dirigen contra los antígenos de este sistema, los cuales son expresados en las cadenas de oligosacáridos que también expresan los antígenos del sistema ABO (7).

Sistema MNS

Descrito en 1927 por Landsteiner y Levin. Los antígenos de este sistema son glucoforinas de tipo A (MN) y B (Ss) producidas en los genes GYPA y GYPB (situados en 4q28,2-q31,1). Los anticuerpos anti-M y anti-N son naturales de clase IgM y no causan enfermedad hemolítica pero los anticuerpos anti-S son de naturaleza inmune y de clase IgG por lo que pueden causar enfermedad hemolítica (7,8).

Otras enfermedades asociadas, pero no muy bien investigadas son la hipertensión arterial y se relaciona el fenotipo NS con la bronquitis crónica.

Sistema Lewis

Fue descrito en 1946, es un sistema de antígenos solubles abundantes en secreciones, los antígenos de este sistema son glucoproteínas absorbidos desde el plasma a la membrana del eritrocito. Depende del gen FUT3 (19p3,3) que codifica una fucosiltransferasa relacionada con el sustrato para el grupo ABO. Este sistema es caracterizado por la transformación de la sustancia en H en sustancia LE-a y en sustancia LE-b en individuos secretores. Los isómeros de estos antígenos son LE-x y LE-y producido por fucosiltransferasa homólogas FUT4,

FUT6, FUT7, FUT9, estas tienen gran importancia en el control de la embriogénesis y principal en su capacidad de actuar como antígenos en los tejidos malignizados actuando como marcadores tumorales, además influyen sobre determinados procesos como la actividad de la fosfatasa alcalina intestinal, composición de oligosacáridos en leche materna cumpliendo la función de prevención de diarreas de lactantes. LE-b puede comportarse también como un receptor para *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica y la ausencia del gen FUT3 no produce enfermedad, pero puede afectar los procesos de trasplante haciendo que los injertos sean menos duraderos.

Los Ac son de clase IgM y son prácticamente inactivos a temperatura corporal por lo que no son de importancia transfusional (7,8).

Fenotipo Bombay

Fue descrito en 1952 en Bombay, India, y es el precursor para la producción de los antígenos del grupo ABO; se encuentra en 1 de cada 10.000 individuos en India y en 1 millón de personas en Europa. Debido a que los antígenos A y B no pueden ser formados sin el precursor del antígeno H, sus glóbulos rojos también carecen de estos antígenos. Como resultado, estos individuos producen anti-H, anti-A y anti-B y por lo tanto pueden ser transfundidos solamente con este grupo sanguíneo, de lo contrario una transfusión con otro tipo de sangre será causante de anemia hemolítica (8-10). Es importante aclarar que el fenotipo Bombay aunque es una alteración genética, no está asociado a enfermedades específicas como las que se pueden apreciar en otros grupos sanguíneos, muchas de las personas pertenecientes a este tipo de sangre pueden no descubrirlo nunca o hacerlo durante exámenes de rutina, pues a lo largo de su vida no presentarán enfermedades que dirijan al personal de la salud a descubrirlo y pueden ser clasificados erróneamente como pertenecientes al grupo O. Estas personas podrán llevar una vida normal y solo se encontrarán en riesgo en casos en los que requieran una transfusión sanguínea inmediata pues al no ser un tipo de sangre común no se tienen reservas de esta (11-13).

Para clasificar a una persona dentro del grupo sanguíneo Bombay se requiere una prueba de hemoclasificación de rutina que incluye una prueba directa e indirecta o inversa. La prueba inversa ayuda a diferenciar el grupo sanguíneo O del Bombay, ya que para O se presenta aglutinación con células A y B mientras que un posible caso del grupo sanguíneo Bombay mostrará aglutinación

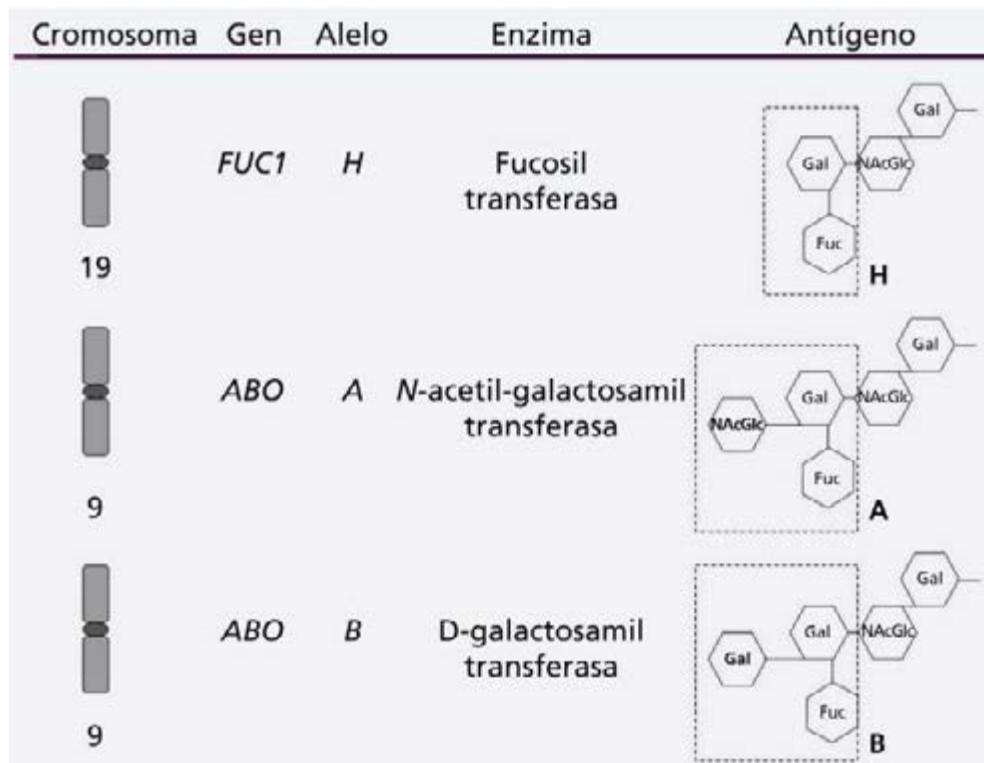


Figura 2. Representación de las bases genéticas y bioquímicas de los Ag del sistema ABO. Alelo *H* del gen *FUC1* implicado en la formación de la enzima fucosiltransferasa encargada de añadir la fucosa para que las enzimas transferasas puedan añadir la molécula de hexasacárido que originara los antígenos A o B. Tomado de Medicina interna (15).

con células A, B y O debido a que tiene todos los anticuerpos. Para confirmar la presencia de tipo Bombay se realiza una prueba de aglutinación en tubo donde se tiene una suspensión de glóbulos rojos lavados en solución salina a la cual se le agrega una gota de lectina anti-H, posteriormente, se centrifuga y se observa el resultado en donde si hay aglutinación es una prueba negativa y si no aglutina es positiva para fenotipo Bombay. En caso de un individuo para-Bombay la prueba de aglutinación en tubo se realiza por medio de saliva fresca del paciente con fenotipo Bombay, la cual debe ser hervida y centrifugada para usar el sobrenadante obtenido al cual se le agregará la lectina anti-H, si se muestra una aglutinación sería positiva para para-Bombay (14).

Genética del fenotipo Bombay

El fenotipo Bombay está caracterizado por la deficiencia de los antígenos H, este antígeno se sintetiza en los genes FUT 1 y FUT2, localizados en el cromosoma 19q13,3, están estrechamente unidos y son altamente homólogos ya que es probable que hayan sido el resul-

tado de una duplicación en un gen común antepasado. Estos genes codifican fucosiltransferasa, enzimas implicadas en la síntesis del antígeno H. FUT1 codifica la enzima alfa 2-fucosiltransferasa que se encarga de sintetizar el antígeno H en la membrana de los glóbulos rojos; por su parte, FUT2, identificado también como gen Se (secretor), codifica la enzima alfa-4 fucosiltransferasa que sintetiza el antígeno H en diferentes secreciones corporales (15). La especificidad del antígeno H se determina por la secuencia de oligosacáridos. El requisito mínimo para la antigenicidad H es el terminal disacárido fucosa-galactosa, donde la fucosa tiene un enlace alfa-(1-2). Por lo tanto, dos regiones del genoma codifican dos enzimas con especificidades de sustrato muy similares (16).

Mutaciones asociadas al fenotipo Bombay

Las mutaciones en los genes pueden dar lugar al fenotipo Bombay o para-Bombay. Un individuo es Bombay cuando no tiene el antígeno H en los glóbulos rojos ni en las secreciones y contiene el anti-H, puede presentar el gen FUT1 Y FUT 2 silenciados o mutados (3,17).

Las principales alteraciones de los genes asociados a fenotipo Bombay muestran una mutación en el gen FUT1 y una delección en el gen FUT2 (3). Diferentes estudios en poblaciones indican que no hay una alteración específica para el fenotipo Bombay, puesto que se registran diferentes mutaciones y cambios en las posiciones de los aminoácidos alterando las enzimas producidas por estos genes. Las mutaciones más comunes del gen FUT1 son Tyr316Ter, T725G presentes en individuos homocigotos (hh) que presentan un alelo mutante h, aunque un porcentaje de estos individuos puede presentar alteraciones siendo heterocigotos (Hh).

Otras posibles mutaciones asociadas a los cambios en la posición de aminoácidos son el cambio de glicina por arginina en la posición 79 en el alelo (235C), alanina por valina en posición 12 (alelo A12V), metionina por valina en la posición 228 en el alelo (M228V) e isoleucina por fenilalanina en la posición 129 (alelo A358T) (17). Es de esperar que un cambio en los aminoácidos normales de la enzima altere su estructura y por lo tanto su función.

Presentación del fenotipo para-Bombay

Como se mencionó, las enzimas fucosiltransferasas, también conocidas como enzima H, son producidas por los genes FUT1 y FUT2 diferenciándose cada una por su capacidad de producir el antígeno H en la membrana de los glóbulos rojos o en las secreciones del organismo. La característica principal del fenotipo para-Bombay es una deficiencia de los antígenos H junto con deficiencia de los antígenos A y B sobre la membrana de los glóbulos rojos. Pero con la presencia de estos en las secreciones como saliva, mucosa gástrica, suero, hueso marrón y leche materna, por lo que estos individuos se clasifican como H deficientes-secretores, diferenciados de los individuos con fenotipo Bombay en que estos no tienen el antígeno H ni en los glóbulos rojos ni en las secreciones siendo así individuos H deficientes-no secretores (5,18,19).

Un individuo para-Bombay puede presentar un gen FUT1 silenciado o mutado con un gen FUT2 activo, puesto que este es el encargado de producir el antígeno, en este caso, la expresión de la enzima se ve disminuida haciendo que la síntesis y, por lo tanto, la concentración del antígeno H sea muy baja (8). Algunas de las mutaciones asociadas al gen FUT1 son 135T A547G, T880T, 658T, 293T1 y 649T en donde se presenta la sustitución de valina por fenilalanina en la posición 217 (20,21).

Consanguinidad asociada a fenotipo Bombay y para-Bombay

El término consanguinidad hace referencia a la relación genética (también social y legal) de parentesco entre personas que descienden de un ancestro en común (22). Diversos estudios realizados principalmente en India, tanto en población urbana y rural, como tribus, se observa un alto grado de consanguinidad y endogamia que son los principales factores asociados a una alta incidencia del fenotipo Bombay, ya que los resultados de dichos estudios confirmaron que se expresa más el carácter homocigoto recesivo (23).

Conclusiones

Durante la revisión se confirmó que según las características de los grupos sanguíneos algunos de estos están asociados a enfermedades específicas. Sin embargo, el fenotipo Bombay no se relaciona con ninguna enfermedad conocida, excepto con la reacción hemolítica que puede ser causada por transfusiones sanguíneas dada su peculiaridad por las diferentes mutaciones asociadas a este grupo, como también la correlación que tiene con la consanguinidad.

Dentro de las características del fenotipo Bombay, se encuentran la ausencia del antígeno H y la ausencia de este en las secreciones humanas. Por otra parte, su variante fenotipo para-Bombay, tiene menor incidencia en la población por lo cual no se encuentra amplia información al respecto, pero se identifica ausencia del antígeno H y presencia de este en diferentes tipos de secreciones.

Existen pruebas de tamizaje para la identificación de estos fenotipos sanguíneos en las zonas de alta incidencia como India y China. Se están implementando en algunos países de Europa pruebas para su identificación por la presentación de casos emergentes.

El estudio de los grupos sanguíneos es muy importante para el desarrollo de la práctica clínica puesto que provee información fundamental para el diagnóstico y manejo de ciertas enfermedades relacionadas con las mutaciones de estos grupos sanguíneos. Aunque el fenotipo Bombay no es característico de nuestra población, debería tenerse en cuenta en todas las instituciones de salud para una oportuna identificación y para prevenir futuras complicaciones transfusionales en pacientes portadores.

Tabla 1. Características principales asociadas al fenotipo Bombay y al fenotipo para-Bombay. Fenotipo Bombay y fenotipo para-Bombay

Genes	FUT 1 y FUT2 localizados en el cromosoma 19q13,3. Asociados a deficiencia de la enzima fucosiltransferasa
Antígenos	Para-Bombay/secretor: antígeno H en fluidos corporales y no en membrana de glóbulos rojos Bombay/no secretor: no tiene antígeno H
Anticuerpos	IgM, IgG, anti-H: en menor proporción en fenotipo para-Bombay
Enfermedad	Reacción hemolítica transfusional aguda dada la incompatibilidad con todos los grupos sanguíneos
Presentación	Mutaciones asociadas a los genes descritos y consanguinidad

Tomado de (19).

Conflicto de intereses

Durante la revisión de bibliografía y la estructuración del artículo no hubo conflicto de intereses entre los escritores y los colaboradores.

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación, dado que no se requería para la elaboración de este artículo.

Referencias

- Grispan S. Grupos sanguíneos ABO y RH. Rev. Médica Hondur. 1983;51:104-114.
- Jaimés J, Almaguer D. Hematología de la sangre y sus enfermedades. 3.ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores;2012.
- Balasubramanian. Bombay blood: How the rare blood type was discovered. The Hindu. 2015. Disponible en: <http://www.thehindu.com/sci-tech/science/bombay-blood-how-the-rare-blood-type-was-discovered/article6742286.ece#!>
- Cruz A. Fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Tesis Instituto Politécnico Nacional. 2009. México. págs. 11-12.
- González J. Grupos sanguíneos y enfermedad. Med Clin. 2005;125(10):382-388.
- Daniel G. Human Blood Groups. 3.ª edición. Oxford, Blackwell Science, 2013.
- Gorakshakar A, Donta A, Jadhav S, Vasanta K, Ghosh K. Molecular analysis of Bombay phenotype cases seen in India. ISBT Science Series. 2015;10(2):100-105.
- Hatton C, Hughes-Jones, Hay D, Keeling D. Hematología, diagnóstico y tratamiento. 9.ª edición. México: El Manual Moderno, 2014.
- Shahshahani H, Vahidfar M, Khodaie S. Transfusion reaction in a case with the rare Bombay blood group. Asian J Transfus Sci . 2013;7(1):86-87.
- Malhotra S, Dhawan HK, Jain A, Sachdev S, Marwaha N. Acute hemolytic transfusion reaction in a patient with bombay phenotype: Implications for ABO grouping. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(1):108-110.
- Townamchai N, Watanaboonyongcharoen P, Chancha-roenthana W, et al. A case of nearly mistaken AB para-Bombay blood group donor transplanted to a group 'O' recipient. BMJ Case Rep Published 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-206374.
- Tao S, He Y, Ying Y, Hong X, Xu X, Zhu F, Lv H, Yan L. C35T mutation could slightly decrease the activity of human-(1,2)-fucosyltransferase. Transfusion clinique et biologique. 2012;19(1):5-10.
- Priye S, Sathyanarayan J, Shivaprakash S, Reddy D. Perioperative management of patient with Bombay blood group undergoing mitral valve replacement. Indian J Anaesth. 2015;59(12):811-813
- Arbeláez C. Sistema de grupo sanguíneo ABO. Medicina & Laboratorio. 2009; 15(7-8):339-342.
- Farreras P. Medicina interna. 12 edición. Barcelona, España: Elsevier; 2012. Cap. 210. pp. 1719-1725.
- Ziyi He, Fuping Liu. Two Novel 1,2-Fucosyltransferase Alleles in and H-Deficient Phenotype Individual. Transfus Med Hemothe. 2014;41(5):375-379.
- Dean L. Blood groups and red cell antigens. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2005. pp. 1-85.

18. Xu X, Tao S, Ying Y, Hong X, He Y, Zhu F, et al. A novel FUT1 allele was identified in a Chinese individual with para-Bombay phenotype. *Transfus Med*. 2011;21(6): 385-393.
19. Kelly R, Ernst L, Larsen R, Bryant J, Robinson J, Lowe J. Molecular basis for H blood group deficiency in Bombay (Oh) and para-Bombay individuals. *Medical Sciences*. 1994;91(13):5843-5847.
20. Cai X, Jin S, Xi Liu , Fan L, Lu Q, Xiang D. Molecular genetic analysis for the para-Bombay blood group revealing two novel alleles in the FUT1 gene. *Blood Transfus*. 2011;9(4):466-468.
21. Zhang A, Quan Ch, Ren B. Genomic analysis of para-Bombay individuals in south-eastern China: the possibility of linkage and disequilibrium between FUT1 and FUT2. *Blood Transfus*. 2015;13(3):472-477.
22. Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Medica Panamericana, 2012.
23. Mallick S, Dhananjay S, Kotasthane, Puskar S, Chowdhury, Sarkar S. Bombay blood group: Is prevalence decreasing with urbanization and the decreasing rate of consanguineous marriage. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9(2):129-132.

EFFECTO TERAPÉUTICO Y NEUROPROTECTOR DE LA CAFEÍNA EN ETAPAS TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Catherine Galvis¹, Nicolás Blanco C.², Juan Castañeda M.², Nathalia Jiménez M.², Jenny Moncayo M.², Paula Palacino D.², David Torres C.²

Resumen

Se presenta una revisión de la literatura sobre la utilidad terapéutica y el posible efecto neuroprotector de la cafeína en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y posible efecto terapéutico en fases tempranas de la enfermedad. Los objetivos de esta revisión son conocer los mecanismos de acción por los cuales se cree que el consumo de cafeína beneficia al paciente con EP, el componente genético que existe con relación al uso de cafeína y el desarrollo de la enfermedad, las interacciones que presenta la cafeína y con qué sustancias, para, finalmente, determinar la existencia de un efecto neuroprotector y terapéutico de la cafeína sobre el desarrollo de la EP. En los resultados de la revisión se encontró que, en general, el consumo de cafeína mejora el pronóstico de pacientes con EP, con una variación idiosincrática, debido a que existe un componente genético y ambiental importante que no es homogéneo entre la población en general. Por otro lado, la cafeína ha demostrado tener diferentes interacciones con diversas sustancias, las cuales tienen resultados tanto deletéreos como beneficiosos, por lo que se hace necesario un exhaustivo análisis del entorno del paciente antes de recomendar su uso. De esta manera, se espera que a la luz de los resultados arrojados, se pueda tener una visión más crítica acerca de esta posibilidad terapéutica y su posible aplicación en el ámbito clínico.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, cafeína, efecto terapéutico, neuroprotección, sistema nervioso central.

THERAPEUTIC AND NEUROPROTECTOR EFFECT OF CAFFEINE IN EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Summary

A review is presented of the literature on the therapeutic usefulness and possible neuroprotective effect of caffeine in patients with Parkinson's disease (PD) and the possible therapeutic effects in early stages of the disease. The objectives of this review are to know the mechanisms of action by which it is believed that the consumption of caffeine benefits patients with PD, the genetic component that exists in relation to the use of caffeine and the development of the disease, and the interactions presented by Caffeine and with what substances, in order to be able to determine the existence of a neuroprotective and therapeutic effects of caffeine on the development of PD. The results of the review found that, in general, caffeine consumption improves the prognosis of patients with PD, with an idiosyncratic variation, because there is an important genetic and environmental component that is not homogeneous among the population in general. On the other hand, caffeine has been shown to have different interactions with various substances, which have both deleterious and beneficial results, so a thorough analysis of the patient's environment is necessary before recommending its use. Therefore, it is expected that in light of the results obtained, a more critical view may be taken of this therapeutic possibility and its possible application in a clinical setting.

Keywords: Parkinson's disease, caffeine, therapeutic effect, neuroprotection, central nervous system.

¹ Docente de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² Estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Paula Valentina Palacino. u0401912@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ra núm. 49-00, Bogotá, Colombia.

Introducción

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo con mayor incidencia a escala global. En el 2008 se calculó que afectaba aproximadamente al 3% de la población mundial (1). Esta enfermedad fue descrita por primera vez por el médico inglés James Parkinson en 1817, y es causada por la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo cual genera la aparición de su signo-sintomatología clásica: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez muscular y alteración de los reflejos musculares. Estudios recientes han podido demostrar que la causa subyacente a la destrucción de dichas células se debe a la acumulación de la proteína alfa-sinucleína, la cual forma unas estructuras conocidas como cuerpos de Levy, que van a localizarse en las zonas del encéfalo afectadas en esta patología (1).

Esta enfermedad suele manifestarse, en su forma habitual tardía, en personas que rondan la quinta década de la vida. Sin embargo, también se presenta en personas menores de cuarenta años, y clasifica como aparición temprana de la enfermedad (1). Así mismo, la EP se encuentra en dos variaciones, familiar y esporádica, siendo la primera de un inicio más precoz y mucho más prevalente en China y Japón que en Occidente (1,2). Hoy en día no existe un marcador específico que pueda confirmar por completo el diagnóstico y aunque se espera que en un tiempo la alfa-sinucleína pueda desempeñar este papel, el pilar del diagnóstico es la clínica del paciente (1).

De acuerdo con la Asociación Colombiana de Neurología, durante el año 2016 en Colombia había más de 220.000 personas diagnosticadas con la EP (3). Actualmente, la EP tiene objetivos terapéuticos, básicamente, saciar la suplenia del efecto dopaminérgico en el sistema nervioso central (SNC). No obstante, aunque el manejo actual (generalmente a base de Levodopa) suele ser muy efectivo en la mayoría de los pacientes, reduciendo en gran porcentaje los signos y síntomas, no es un tratamiento que cure la enfermedad como tal, sino que se enfoca en reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es por esta razón por la que la investigación en EP se ha venido orientando hacia la búsqueda de alternativas farmacológicas que no solamente controlan las manifestaciones de la enfermedad, sino que puedan alcanzar un efecto neuroprotector sobre los pacientes, incluso sobre aquellos que no han desarrollado la enfermedad (1).

La cafeína es un psicoestimulante que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas (4). En los últimos años se han realizado estudios que sugieren que, por diversos mecanismos de acción, es probable que tenga un efecto protector sobre el SNC de las personas con EP y, posiblemente pueda tener un efecto terapéutico en las fases tempranas de la enfermedad (5). Por tanto, el objetivo del presente escrito es determinar si la cafeína tiene un efecto neuroprotector y terapéutico en las fases tempranas de la enfermedad de Parkinson mediante la revisión de la evidencia científica que existe a la fecha.

Metodología

La investigación documental en el efecto neuroprotector de la cafeína en EP se realizó mediante la búsqueda de información en idiomas español e inglés, por medio de diferentes bases de datos como PubMed, Dialnet, EBSCO, Elsevier, SciELO, ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: EP, cafeína, efecto terapéutico, neuroprotección, sistema nervioso central.

Se revisaron en publicaciones con máximo siete años de antigüedad, considerando que esta información era la base de los estudios recientes acerca del tema. Posteriormente, se seleccionaron diferentes artículos, los cuales fueron leídos y analizados, con el fin de sintetizar los avances encontrados de EP y su relación con la cafeína, además de los receptores que intervienen en pro de su efecto neuroprotector.

Resultados

Generalidades de la enfermedad de Parkinson (EP)

La EP es un trastorno de las neuronas dopaminérgicas que se encuentran principalmente en el área tegmental ventral, el núcleo arcuato y la sustancia nigra-pars compacta, que se afecta principalmente en esta enfermedad. Esta patología se caracteriza por disfunción progresiva del SNC y neuroinflamación, esto debido a los diversos roles fisiológicos que tiene la dopamina, como la participación en la vía neuronal de recompensa, movimientos voluntarios y secreción de hormonas. A la fecha se reconocen cinco receptores de este neurotransmisor (D1 a D5), que se encargan del control de las actividades motoras, y sobre ellos se basa el tratamiento actual que se da para esta afección (2,6,7).

La cafeína y sus propiedades

La cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas que actúa no selectivamente sobre los receptores de adenosina, es absorbida por el tracto gastrointestinal y el cerebro, ya que es capaz de atravesar la barrera hemoencefálica. La concentración más alta en la sangre se encuentra a los 60 minutos posteriores a la ingesta de 210 a 230 mg cafeína/gr de café (aproximadamente 1,5-2 tazas de café molido o tostado, según la International Coffee Organization) (8,9).

La concentración de cafeína en el café descafeinado es aproximadamente de 0,01 mg/gr de café en grano, 19,9 mg/gr en el café italiano, y la mayoría de café del mercado contiene entre 10 a 12 mg/gr. La cafeína puede incrementar el estado de alerta y reducir la fatiga, mejorando el rendimiento de tareas psicomotoras rápidas, además puede inhibir la peroxidación lipídica, reducir las especies reactivas del oxígeno, disminuye la formación de radicales libres, mejorando así la función mitocondrial y por tanto reduce la neurotoxicidad, aumenta la actividad de glutatión S-transferasa e inhibe la apoptosis de los eritrocitos y se encarga de secuestrar radicales hidroxilos (9).

Interacción de la cafeína y los receptores de adenosina

Los receptores de adenosina A1 y A2a tienen alta afinidad por la adenosina, y son los responsables de las acciones tónicas de la adenosina. La cafeína y la adenosina tienen cadenas de purinas y estructura similar, lo cual permite que la cafeína se una a los receptores de adenosina, actuando como antagonista de adenosina. Estos receptores son A1, A2a, A2b y A3, los receptores A1 y A3 actúan sobre proteína G inhibitoria, mientras que A2a y A2b sobre proteína G estimuladora. Estos receptores se expresan en diferentes células endoteliales, astrocitos, microglía, cuerpo estriado y médula espinal. Los receptores A2a se encuentran en la glía, el cuerpo estriado, ganglios basales, corteza olfativa y el hipocampo pre y postsinápticos. La activación de estos a través de la adenosina protege contra lesión cerebral mediante la neurotransmisión. El bloqueo de los receptores de adenosina A2a ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de pacientes con Parkinson, sin provocar un marcado deterioro en la capacidad de controlar movimientos, evitando la aparición de movimientos espasmódicos (convulsivos) o repetitivos de falta de coordinación en las primeras etapas de la enfermedad (10-12).

A pesar de lo expuesto, los agonistas del receptor de adenosina, por ejemplo, A1, A2a, A2b y A3 (10), también pueden ser usados para tratar la EP. El uso paradójico de los receptores agonistas y antagonistas de adenosina como agentes neuroprotectores se debe a diferencias en la dosificación, la administración de fármacos, el estado de progresión de la enfermedad, las concentraciones extracelulares de transmisores excitotóxicos potenciales y la conocida relación farmacológica y anatómica entre los receptores de dopamina y adenosina (6,12).

La cafeína causa la mayoría de sus efectos biológicos antagonizando todos los tipos de receptores de adenosina; sin embargo, su afinidad por los mismos es baja y su selectividad pobre. Los efectos centrales de la cafeína son complejos y diversos: inhibición de fosfodiesterasas, promueve la liberación de calcio desde compartimientos intracelulares e interfiere con los receptores GABA-A (13).

Interacción de la cafeína y los receptores de estrógeno

La enzima CYP1A2 la cual es parte del sistema citocromo p450, es una enzima hepática responsable principalmente del metabolismo de un gran número de sustancias, incluyendo drogas, cafeína (90%), toxinas ambientales y estrógenos. En el estudio de polimorfismos de genes receptores del metabolismo de cafeína y riesgo de enfermedad de Parkinson en hombres y mujeres realizado por Palacios y cols. (14), se encontró que el polimorfismo rs762551 de la CYP1A2 puede ser una causa directa de la disminución de la actividad CYP1A2 o estar relacionado con otras variantes genéticas que confieren una menor inductibilidad y una reducción del aclaramiento de cafeína y, estuvo asociado marginalmente con un aumento de EP en mujeres (RR:1.34) pero no en hombres. Así mismo, se encontró que ni el NAT2 (enzima involucrada en el metabolismo de la cafeína) ni los receptores ESR1 rs3798577 o ESR2 rs1255998, están asociados significativamente con un riesgo alterado de EP ($p < 0,05$ y $p < 0,10$, respectivamente) (14).

Interacción de la cafeína y medicamentos antiparkinsonianos

El estudio de Moccia y cols. (15), mostró que la farmacocinética de levodopa se incrementa cuando se consume cafeína; los autores evidenciaron que aumentaba la magnitud de la respuesta al caminar, aunque no se observó disminución de temblor en estos pacientes (15).

En el estudio realizado por Roshan y cols. (16), en el cual se analizó el efecto de la cafeína en ratones, se exponen usos experimentales de la cafeína en ratones en el tratamiento de la EP. Los autores mencionan el ejemplo del trihexifenidil (THP), que es un agente antiparkinsoniano que se ha utilizado clínicamente, el cual es un potente antagonista del receptor M1 que ejerce su acción en diferentes partes de la corteza cerebral. Como efectos secundarios se incluyen deterioro de la memoria. Cuando la THP era coadministrada con dosis bajas de cafeína en ratones, se describía un aumento de la potencia de THP sin deterioro de la memoria (16).

Efecto neuroprotector de la cafeína y sus metabolitos

Con respecto a la EP se ha demostrado que algunos estilos de vida como el consumo de café están relacionados con factores protectores para esta misma, siendo planteado que con una exposición mayor a 590 mg de café (5,1 tazas de café) al día logran reducir considerablemente la incidencia de Parkinson. En una población de NIH en Estados Unidos se tomó una cohorte de 566.401 pacientes entre los 50 y los 71 años, llegando a los resultados que el consumo de café y tabaco está relacionado con un factor protector de la EP, siendo las mayores dosis las que mostraron un mayor efecto protector tanto en hombres como en mujeres ($p = 0,005$). Excluyendo del grupo de consumidores de café, que también tenían hábito tabáquico, se planteó que los factores protectores de EP pueden estar asociados a café con cafeína (OR hombres = 0,75; OR mujeres = 0,60; $P_{trend} = < 0,001$) (17,18).

Se conocen varios genes relacionados con el desarrollo de EP familiar, por lo que el estudio a fondo de ellos ha permitido dilucidar los posibles efectos protectores de la cafeína sobre la población en riesgo. Uno de los ejemplos del estudio genético de los factores relacionados con la EP, fue el estudio de casos y controles realizado por Kumar y cols. (19), del Departamento de Neurología del Centro Nacional de Neurociencias de Singapur, en donde se analizó la mutación en el gen LRRK2, conocida por ser una causa frecuente de EP autosómica en China y su relación con el consumo de cafeína. Se encontró que el consumo de cafeína estaba asociado a una reducción del riesgo de padecer la enfermedad en los pacientes que tienen una alta susceptibilidad genética por esta mutación, que en los pacientes que no tenían una susceptibilidad genética importante ($p < 0,001$). Sin embargo, el estudio no refiere cuánta podría ser la cantidad necesaria

que debe consumirse de café para conseguir este efecto neuroprotector (11,19).

Igualmente, un estudio realizado por Yamada-Fowler y cols. (2014), del Departamento de Medicina Clínica y Experimental de la Universidad de Linköping, Suecia, analizó la relación del gen GRIN2A, encargado de codificar el receptor de glutamato, y el consumo de cafeína en la población sueca con EP, analizando la forma familiar de esta patología. El estudio dividió el consumo de cafeína en Leve ($< 237,8$ mg/día o $< 2,1$ tazas) y abundante ($> 237,8$ mg/día o $> 2,1$ tazas). Al diferenciar genotipos, evidenciaron que, por sí mismo, uno de ellos tiende a ser protector (genotipo TC) y el otro (genotipo CC) tiende a generar susceptibilidad a la enfermedad. Posteriormente, al administrar cafeína, el genotipo TC tiende a empeorar el cuadro, mientras que el efecto neuroprotector se presenta en los portadores del genotipo CC. No obstante, los autores encontraron asociación entre el efecto protector de la ingesta de cafeína frente a la EP, sin importar el genotipo del gen GRIN2A ($p = 0,009$). La explicación para esto fue que existían variaciones en los estilos de vida de las personas estudiadas, variable que fue difícil de controlar, y es posible que esto influya sobre el accionar de la cafeína sobre la expresión de la neuroprotección que da este gen (20,21).

Se cree que uno de los blancos iniciales de la enfermedad es el sistema nervioso entérico, en donde la alfa-sinucleína se agrega en el plexo submucoso, desde donde se expande hacia el SNC. Esto puede explicar un posible mecanismo de la acción neuroprotectora de la cafeína, al aumentar la función antiinflamatoria de algunas cepas bacterianas de la flora intestinal, como *Bifidobacterium*. Esta sería, igualmente, la explicación de la aparición de síntomas gastrointestinales en fases iniciales de la enfermedad, pues las bacterias, en ausencia del estímulo antiinflamatorio, se tornan a un estado proinflamatorio, que conlleva a que la alfa-sinucleína sea más propensa a agregarse (22). Además, se ha demostrado que la cafeína es un “down-regulator” de las respuestas neuroinflamatorias y la producción de óxido nítrico (NO), el cual se cree que junto con las prostaglandinas, subyace a la iniciación de muchos procesos patológicos, incluida la muerte celular (6).

Por otro lado, también se conoce que la cafeína tiene interacción con otras sustancias, lo cual no solamente disminuye su efecto neuroprotector (7), sino que aumenta la velocidad con la cual se desarrolla la enfermedad. Este es

el caso de la interacción de la cafeína con la creatina. En un estudio clínico controlado se analizaron 1.549 pacientes con EP, que consumían creatina concomitante con cafeína, y se encontró asociación entre el consumo de altas dosis de cafeína (> 300 mg/día) y el desarrollo más prematuro de la enfermedad ($p = 0,002$). Esto ha dejado interrogantes acerca de la seguridad del consumo de cafeína en estos pacientes, pues no se conoce qué otras interacciones puedan tener con otras sustancias y qué efecto podría tener esto sobre la salud del paciente (21).

En el metaanálisis realizado por Qi y cols. (23) en donde utilizaron 13 artículos que involucraron 901.764 participantes consumidores de café, 8 artículos con 344.895 participantes consumidores de té y 7 artículos con 492.724 participantes consumidores de bebidas con cafeína. Los resultados sugieren una relación lineal de disminución del riesgo de EP con el consumo de té y cafeína. Sin embargo, se encontró una asociación no lineal para el consumo de café, con un máximo de protección de aproximadamente 3 tazas/día ($p < 0,01$). En este mismo metaanálisis se tuvieron en cuenta las bebidas con cafeína, que son una mezcla química compleja que contiene muchos compuestos, entre los cuales la cafeína recibió la mayor atención. La cafeína como antagonista de la adenosina podría atenuar las lesiones neuroquímicas y dopaminérgicas, y mejorar los defectos motores de la EP, y reducir el tiempo de inactividad y la discinesia. En contraste, las propiedades motoras estimulantes de la cafeína, que con exposición repetida muestran tolerancia, el efecto neuroprotector no mostró tolerancia a la administración crónica de cafeína en ratones. Además de la cafeína, también se descubrió que el factor de transcripción citoprotector Nrf2 y el activador de Nrf2 y cafestol en el café pueden conferir neuroprotección en modelos de moscas de EP (23).

En otro estudio realizado en la Universidad de Columbia en Vancouver se planteó que no es la cafeína el mayor componente con propiedades neuroprotectoras, sino, la quercetina. Este estudio realizado en protocolos celulares demostró que la quercetina tiene propiedades antiinflamatorias que están directamente relacionadas con la EP. Por otra parte, con otros protocolos experimentales con astrocitos humanos y células de la glía, se concluye que las células expuestas a la quercetina tuvieron una menor respuesta al daño, a la inflamación y a los procesos neurodegenerativos, relacionados con citoquinas, radicales libres y proteasas, siendo la quercetina el mayor componente del café con propiedades neuroprotectoras

ante enfermedades neurodegenerativas como la EP y el Alzheimer (24-26).

La cafeína y su relación con los síntomas motores y no motores

La cafeína podría contribuir a disminuir la función motora en la EP porque se observó que los pacientes con mayor consumo de cafeína necesitaban menor dosis de medicamentos dopaminérgicos (L-Dopa) ($p < 0,05$) (27), así mismo, es posible que el consumo de cafeína disminuya los periodos *wearing off* (periodos de disminución o desaparición del efecto de levodopa) y fenómenos de disquinesia (15).

En estudios previos se demostró que los receptores A2a de adenosina desempeñan un papel importante en el desarrollo de disquinesias inducidas por fármacos. La coadministración de un antagonista del receptor A2a junto con la administración repetida de agonistas de dopamina en primates con lesión por 1-29-4-fenilo1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) bloquea efectivamente la formación de disquinesias (10,13,28). Además, se encontró que para las personas que consumieron más de 12 onzas de café al día, la razón de riesgo ajustada para el desarrollo de disquinesia fue 0,61 ($p = 0,050$), comparado con las personas que consumieron menos de 4 onzas por día. Para las personas que consumieron entre 4 y 12 onzas al día, la razón de riesgo ajustada fue de 0,73 ($p = 0,050$). De acuerdo con lo anterior, es posible que la cafeína reduzca la probabilidad de desarrollar disquinesia (13).

En el artículo realizado por Rivera y cols. (10) se describió que los efectos benéficos de la ingesta de cafeína sobre el mejoramiento de la actividad motora, se deben a la neuroprotección y la neurorestauración por proteínas trópicas, tales como TGF-beta, factor neurotrófico derivado de células gliales, neurturina, proteínas morfogenéticas óseas, entre otras (10).

En estudios anteriores se realizaron análisis en los cuales se administró cafeína con 1-29-4-fenilo1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en ratones, esta sustancia es liposoluble y por tanto puede atravesar barrera hematoencefálica y cerebro, puede capturar gránulos ácidos de lisosomas y astrocitos, interferir con la respiración mitocondrial, incrementar el calcio intracelular y generar radicales libres de hidroxilo (OH), derivados de peróxido de hidrógeno que alteran la función celular, produciendo daño y destrucción neuronal en la sustancia nigra del cerebro (27), ocasionando entonces síntomas similares

a los observados en la EP. Se observó que la cafeína en dosis de 5 a 30 mg/kg o 10mg/kg/día durante 5 días consecutivos puede atenuar la pérdida inducida por MPTP de las neuronas dopaminérgicas nigrales entre sus efectos incluye evitar el déficit de memoria a corto plazo y deficiencias locomotoras. El bloqueo de los receptores A2a con cafeína puede mejorar los déficits motores de la EP (27,29).

Discusión

En la revisión presentada se logra establecer una serie de mecanismos de neuroprotección para la EP en donde se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. La cafeína no es usada como terapia de control de los síntomas de la EP.
2. El bloqueo de A1 y A2 inhibe la neurodegeneración y aumenta la plasticidad, por ende, es un mecanismo protector contra lesiones del SNC o durante la progresión de una enfermedad neurodegenerativa
3. El bloqueo A2 en la sustancia nigra disminuye las disquinesias y su bloqueo disminuye la liberación de glutamato que desencadena procesos de neuroinflamación.
4. La cafeína tiene propiedades antioxidantes como: inhibición de la peroxidación lipídica, control de radicales libres de oxígeno e inhibición de apoptosis de grupos celulares.
5. La cafeína asociada a MPTP aumenta su solubilidad y disminuye la cantidad de cuerpos de Lewy.
6. La cafeína tiene acciones no centrales en el sistema nervioso entérico (plexo sub-mucoso) que repercute en el SNC y funciona como un mecanismo neuroprotector.
7. El efecto neuroprotector del café depende de los niveles de estrógeno.
8. La neuroprotección varía entre hombres y mujeres según su exposición a estrógenos.
9. Existen diversos factores genéticos que influyen en la EP y la raza no es un factor que aumente el riesgo del desarrollo de la EP.
10. La quercetina es otro componente del café que tiene propiedades neuroprotectoras como: antiinflamación,

antiapoptosis, control de radicales libres, mejora de densidad y funcionamiento de células de la microglía cerebral y disminuye el deterioro de las vías dopaminérgicas regulando expresiones genéticas.

Una limitante de la revisión es que en algunos artículos no se diferencian los datos encontrados en pacientes consumidores de café y tabaco o solo café, lo que puede introducir sesgos a los resultados, sabiendo que el consumo de tabaco está relacionado con una neuroprotección, así como la cafeína.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Quintana LB. Enfermedad de Alzheimer, Parkinson y café: revisión sistemática. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016.
2. Riaño J, Baquero S. Escritura en enfermedad de Parkinson (EP): revisión sistemática de literatura. *Acta Colomb Psicol*. 2011;14(2):17-26.
3. Vanguardia.com [sede web]. Vanguardia liberal: Colprensa; 2016 [acceso 17 de noviembre del 2017]. En Colombia hay más de 220.000 personas con Parkinson. Disponible en: <http://www.vanguardia.com/entretenimiento/salud/354103-en-colombia-hay-mas-de-220000-personas-con-parkinson>.
4. Lee KW, Im JY, Woo JM, Grosso H, Kim YS, Cristovao AC, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory properties of a coffee component in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):143-53.
5. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016 Nov 1;15(12):1257-72.
6. Voiculescu M, Ghiță I, Segârceanu a, Fulga I, Coman O. Molecular and pharmacodynamic interactions between caffeine and dopaminergic system. *J Med Life*. 2014;7(4):30-8.
7. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. *Neurology*. 2017;89(17):1795-1803.
8. About coffee [sede web]. International Coffee Organization; s. f. [acceso 17 de noviembre del 2017]. Cafeína. Disponible en: http://www.ico.org/ES/caffeine_c.asp
9. Xu K, Xu YH, Chen JF, Schwarzschild M a. Neuroprotection by caffeine: Time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;167(2):475-81.
10. Rivera, M., Ríos D. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sci*. 2014;101(1-2):1-9.

11. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimer's Dis.* 2010;20(SUPPL.1).
12. Ferreira DDP, Stutz B, de Mello FG, Reis R a M, Kubrusly RCC. Caffeine potentiates the release of GABA mediated by NMDA receptor activation: Involvement of A1 adenosine receptors. *Neuroscience.* 2014;281(2014):208-15.
13. Wills A-MA, Eberly S, Tennis M, Lang AE, Messing S, Togaasaki D, et al. Caffeine consumption and risk of dyskinesia in CALM-PD. *Mov Disord.* 2013;28(3):380-3.
14. Palacios N, Weisskopf M, Simon K, Gao X, Schwarzschild M, Ascherio A. Polymorphisms of caffeine metabolism and estrogen receptor genes and risk of Parkinson's disease in men and women. *Park Relat Disord.* 2010;16(6):370-5.
15. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2016;32:116-9.
16. Roshan MHK, Tambo A, Pace NP. Potential Role of Caffeine in the Treatment of Parkinson's Disease. *Open Neurol J.* 2016;10(1):42-58.
17. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol.* 2012;175(11):1200-7.
18. Van der Mark M, Nijssen PCG, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AMG, et al. A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: Time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One.* 2014;9(4):1-8.
19. Kumar PM, Paing SST, Li H, Pavanni R, Yuen Y, Zhao Y, et al. Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's disease. 2015;5:15492.
20. Yamada-Fowler N, Fredrikson M, Söderkvist P. Caffeine interaction with glutamate receptor gene GRIN2A: Parkinson's disease in Swedish population. Grolmusz V, editor. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6):e99294.
21. Simon DK, Wu C, Tilley BC, Lohmann K, Klein C, Payami H, et al. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression. *J Neurol Sci.* 2017;375:355-9.
22. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):976-9.
23. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(2):430-9.
24. Lee M, McGeer EG, McGeer PL. Quercetin, not caffeine, is a major neuroprotective component in coffee. *Neurobiol Aging.* 2016;46(2016):113-23.
25. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ramdas P, Haleagrahara N. Quercetin glycosides induced neuroprotection by changes in the gene expression in a cellular model of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci.* 2015;55(3):609-17.
26. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(S1):1-58.
27. Prediger RDS. Effects of caffeine in Parkinson's disease: From neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimer's Dis.* 2010;20(1) S205-20 doi: 10.3233/JAD-2010-091459.
28. Xu K, Di Luca DG, Orrú M, Xu Y, Chen JF, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine in the MPTP model of Parkinson's disease and its dependence on adenosine A2A receptors. *Neuroscience.* 2016;322:129-37.
29. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(4):272-90.

PRESENTACIÓN DE LA DISOCIACIÓN ALBUMINOCITOLÓGICA SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Stefanie Reyes Villa^{1}, María Paula Puerto Rincón¹, Sandra Liliana Rodríguez Martín Ph. D.²*

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se reconoce clásicamente como una polirradiculopatía autoinmune aguda posinfecciosa, caracterizada clínicamente por una debilidad simétrica rápidamente progresiva de las cuatro extremidades sumado a hiporreflexia o arreflexia que progresa de 12 horas a 28 días. Se han descrito diferentes variantes con características clínicas y patológicas distintas que incluso pueden llegar a cursar con insuficiencia respiratoria que afecta al 20%-30% de los pacientes. La patogénesis se explica por un cuadro inmunomediado en donde se producen autoanticuerpos que pueden atacar a la mielina o a los axones de las neuronas. El diagnóstico se basa en parámetros clínicos, electrodiagnósticos y en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del cual se destaca la disociación albumino-citológica (DAC), parámetro que depende del tiempo de evolución de los síntomas y la toma de la muestra de LCR, por lo cual es importante contar con el conocimiento de su comportamiento para aprovechar su validez en la confirmación diagnóstica.

Palabras clave: síndrome de Guillain-Barré, disociación albumino-citológica, barrera hematoencefálica, líquido cefalorraquídeo.

PRESENTATION OF ALBUMINOCYTOLOGICAL DISSOCIATION ACCORDING TO THE TIME OF CLINICAL EVOLUTION IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME

Summary

Guillain-Barré syndrome (GBS) is classically recognized as an acute postinfectious autoimmune polyradiculopathy, characterized clinically by a rapidly progressive symmetric weakness of the four extremities in addition to hyporeflexia or areflexia that progresses from 12 hours to 28 days. Different variants have been described with different clinical and pathological characteristics which may even lead to respiratory failure that affects 20% -30% of patients. The pathogenesis is explained by an immune-mediated picture in which autoantibodies are produced that can attack the myelin or axons of the neurons. Diagnosis is based on clinical parameters, electrodiagnostics, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis, in which albumin-cytological dissociation (ACD) is highlighted, a parameter that depends on the time of evolution of the symptoms and the taking of the CSF sample, for which it is important to have knowledge of their behavior in order to take advantage of their validity in the diagnostic confirmation.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, albumino-cytological dissociation, blood-brain barrier, cerebrospinal fluid.

¹ Estudiantes de IX semestre de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² M. Sc., Ph. D, directora académica del Centro de Investigaciones de Medicina y Ciencias de la Salud; docente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: u0401782@unimilitar.edu.co, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3.ra núm. 49-00, Bogotá, Colombia.

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se define clásicamente como una enfermedad desmielinizante aguda que afecta al sistema nervioso periférico y raíces espinales debido a un trastorno mediado inmunológicamente. Este síndrome se reconoce como la causa más común de parálisis flácida aguda (1-3). La incidencia del SGB es de 0,6-4,0 por 100.000 habitantes por año en el escenario mundial con una probabilidad de 1,5 veces más en los hombres que en las mujeres (4).

Se describe a partir de 1859 cuando Jean Baptiste Octave Landry presentó un cuadro clínico llamado “parálisis ascendente de Landry”, que involucraba una disfunción periférica con componente tanto sensitivo como motor (5,6). Sin embargo, hasta 1916, se reconoce este cuadro clínico como el SGB por Georges Guillain, Jean Barré y André Strohl, quienes describen una parálisis arrefléjica en dos soldados franceses, cuyas características clínicas demostraban una debilidad progresiva ascendente y simétrica de las extremidades inferiores, parestesias distales, y un dato de laboratorio importante, la disociación albuminocitológica (DAC) definida como el aumento de la concentración de proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con recuento celular normal (1, 3, 7, 8).

Actualmente, en el SGB se han descrito por lo menos cuatro subtipos clínicos: polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), neuropatía motora axonal aguda (AMAN), neuropatía axonal sensitiva y motora aguda (AMSAN) y el síndrome de Miller Fisher, en donde el 90% de la incidencia corresponde a casos de la AIDP (9). En cuanto a los subtipos fisiopatológicos en la AMSA se evidencian reflejos tendinosos profundos preservados o con hiperreflexia, demostrándose así la variabilidad de la presentación clínica de esta patología que obliga a tener en cuenta características semiológicas para el diagnóstico adecuado (10-12).

Para el diagnóstico el análisis del LCR se establece como una ayuda para el reconocimiento e identificación de diferentes enfermedades neuroinflamatorias que afectan los parámetros medidos en este examen, dentro de las cuales se encuentra el SGB con evidencia de la DAC que se presenta según el inicio de los síntomas (5,13).

El propósito de este artículo es describir el porcentaje de presentación de la DAC según el tiempo de evolución clínica en pacientes con diagnóstico de SGB a partir de la literatura reciente, así como también establecer las

principales características clínicas y la implicación fisiopatológica de esta enfermedad.

Anatomía de la barrera hematoencefálica en las raíces nerviosas espinales

La barrera hematoencefálica (BHE) está conformada por tres componentes anatómicos principales, la membrana basal, las estructuras neurogliales y una monocapa de células endoteliales microvasculares que tapizan de manera intraluminal a los capilares formando uniones estrechas llamadas *tight junctions* y uniones adherentes, las cuales proporcionan una baja permeabilidad a ciertas sustancias, estableciéndose una “unidad neurovascular” que se encuentra en contacto permanente con componentes intravasculares sanguíneos, LCR y el parénquima cerebral con un acceso selectivo al sistema nervioso dependiendo de las necesidades fisiológicas (14) (figura 1); así mismo, las raíces nerviosas ventral y dorsal que se encuentran a nivel proximal, están inmersas en el espacio subaracnoideo junto con las arteriolas y capilares se encuentran rodeadas por LCR (14). La integridad de la BHE desempeña un papel importante a la hora de hablar de diferentes patologías como es el caso del SGB, en donde se ha demostrado la presencia de infiltración linfocítica en las raíces espinales y nervios periféricos junto con liberación de macrófagos y mastocitos que en conjunto ocasionan una desmielinización inflamatoria y degeneración axonal, desarrollándose así una alteración en el impulso nervioso con bloqueos de conducción y parálisis flácida que se evidencian por electrodiagnóstico (14,15).

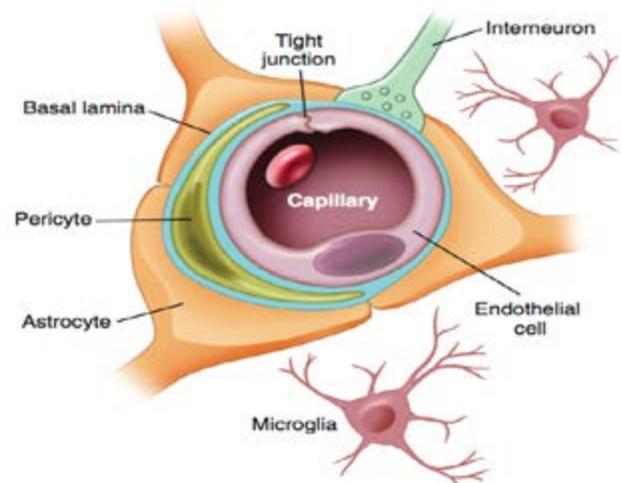


Figura 1. Representación esquemática de la célula endotelial microvascular a nivel cerebral en un corte transversal.

Tomado de *The blood-brain barrier* (12).

Patogénesis del síndrome de Guillain-Barré

El SGB se divide de manera general en dos fenotipos clínico-patológicos, la AIDP y la AMAN, dependiendo de si la afección es en la mielina o en los axones, en la AIDP la patogénesis de la enfermedad se basa principalmente en los depósitos de infiltrados inflamatorios capaces de generar la desmielinización causada por la producción de autoanticuerpos que tienen como referencia de antígeno a la mielina generando una activación secundaria del complemento y la formación del complejo de ataque a la membrana en las células de Schwann con posterior liberación de macrófagos que fagocitan los restos de mielina (5).

En el caso de AMAN, los axones que contienen mielina se dividen en cuatro partes, los nodos de Ranvier, paranoides, juxtapanoides y los internodos, en los nodos de Ranvier se encuentran canales de sodio dependientes de voltaje junto con los gangliósidos GM1 y GD1a, de modo que los autoanticuerpos generados en esta patología no solo atacan a dichos gangliósidos, sino que de manera indirecta afectan los canales de sodio que regulan la conducción nerviosa y que clínicamente se evidencia con la debilidad característica que refieren los pacientes (5,16). Esta diferenciación es clave para establecer el curso clínico de la enfermedad, entendiendo que el proceso de remielinización es una fase que se caracteriza por la regeneración celular eficaz a diferencia de la afección axonal, en donde su regeneración puede llegar a ser incluso irreversible dejando secuelas permanentes en el paciente (16).

Según la literatura actual, 2/3 de los pacientes el SGB pueden ser precedidos de días o incluso semanas por síntomas respiratorios superiores o episodios de diarrea que muestran algún proceso infeccioso de etiología tanto bacteriana como viral asociado principalmente a microorganismos como *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, virus de Epstein-Barr, varicela Zoster, *Mycoplasma pneumoniae* y actualmente al virus del Zika (5,17). En el caso de enteritis por *C. jejuni* uno de cada 1.000 a 5.000 pacientes desarrollará SGB debido a que en su membrana externa se encuentran lipooligosacáridos que según estudios son análogos de los gangliósidos afectados por los autoanticuerpos en esta patología reaccionando de forma cruzada contra el sistema nervioso, proceso denominado mimetismo molecular (5).

Diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré

El SGB aunque representa una entidad en la cual muchos de los signos y síntomas pueden confundirse con varias

afecciones neurológicas, presenta de manera característica un cuadro clínico de debilidad simétrica rápidamente progresiva de las extremidades sumado a hiporreflexia o arreflexia que progresa de 12 horas a 28 días, también se describen otros síntomas y parámetros para su diagnóstico como se describe en la tabla 1 (5).

Dada su naturaleza potencialmente mortal relacionada principalmente con falla ventilatoria, su diagnóstico precoz es de suma importancia para instaurar rápidamente las medidas específicas destinadas a mejorar el pronóstico de los pacientes, tales como el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (18,19).

Dentro del enfoque diagnóstico se ha demostrado la utilidad de solicitar paraclínicos como el cuadro hemático y la proteína C reactiva, que aunque suelen ser normales, en conjunto con paraclínicos como niveles de electrolitos séricos son útiles para descartar una parálisis periódica que puede tener una presentación clínica similar, por otro lado, el perfil tiroideo también se incluiría en el arsenal de apoyo diagnóstico, dado que la tirotoxicosis se asocia a debilidad muscular bien por miopatía tirotóxica o parálisis hipokalémica (20).

La punción lumbar se realiza en pacientes con sospecha de SGB por un lado para descartar enfermedades infecciosas, como la enfermedad de Lyme, o condiciones malignas, como linfoma y, por otro lado, se realiza para establecer la presencia de la DAC, que, aunque presenta un comportamiento variable, es un hallazgo clave en la determinación del enfoque, seguimiento y tratamiento del paciente (5).

Cabe resaltar que en el SGB, al ser una entidad autoinmune, la existencia de autoanticuerpos en LCR es característica, aunque se ha descrito que la determinación de anticuerpos antigangliósidos solo es útil si se sospecha un síndrome de Miller-Fisher, solicitando la determinación de anticuerpos anti GQ1b (21,22).

Por otro lado, los estudios neurofisiológicos (electromiografía y velocidades de conducción nerviosa), permiten confirmar el diagnóstico y determinar el subgrupo patogénico; las alteraciones neurofisiológicas pueden no estar presentes los primeros días de evolución, aunque preceden con bastante frecuencia a las alteraciones en el LCR (10,21).

Tabla 1. Criterios de diagnóstico para SGB típico.

Características requeridas para el diagnóstico
Debilidad progresiva en ambos brazos y piernas (podría comenzar con debilidad solo en las piernas)
Arreflexia (o disminución de los reflejos tendinosos)
Características que apoyan fuertemente el diagnóstico
Progresión de los síntomas durante días a cuatro semanas
Simetría relativa de los síntomas
Síntomas o signos sensoriales leves
Compromiso del nervio craneal, especialmente debilidad bilateral de los músculos faciales
Disfunción autonómica
Dolor (a menudo presente)
Alta concentración de proteína en CSF
Características electrodiagnósticas típicas
Características que deberían generar dudas sobre el diagnóstico
Disfunción pulmonar grave con debilidad limitada de las extremidades al inicio
Signos sensoriales severos con debilidad limitada al inicio. Disfunción vesical o intestinal al inicio
Fiebre al inicio
Nivel sensorial agudo
Progresión lenta con debilidad limitada sin afección respiratoria (considere inflamatorio subagudo polineuropatía desmielinizante o PDIC)
Marcada asimetría persistente de debilidad
Disfunción vesical o intestinal persistente
Aumento del número de células mononucleares en LCR (> 50 células polimorfonucleares en LCR)

Tomado de *Handbook of clinical neurology* (22).

Disociación albúmino-citológica (DAC)

El estudio del LCR en pacientes con SGB es un punto clave para el diagnóstico, en donde se va a evidenciar característicamente un fenómeno conocido como DAC que hace referencia a la elevación de la concentración de proteínas totales, con escasa celularidad y de predominio monocítico (21,23). La presencia de pleocitosis obliga a considerar otros diagnósticos como infección por VIH,

sarcoidosis, citomegalovirus, enfermedad de Lyme, polio like asociado a encefalitis del Nilo y polirradiculoneuropatías (20). Hay que tener en cuenta que este hallazgo en el LCR se encuentra en el 50% de los pacientes durante la primera semana y en más del 90% al finalizar la segunda semana de enfermedad (20,24).

Cibils y cols., mediante su estudio, compararon los resultados de las punciones lumbares realizadas en los primeros siete días de evolución con los resultados de las punciones realizadas posteriormente. El estudio evidenció que las muestras de LCR obtenidas en la primera semana de evolución presentaban una DAC en 19/53 pacientes (36%), mientras que las muestras obtenidas de punciones lumbares realizadas luego de la primera semana mostraron una DAC en 39/41 pacientes (95%) ($p < 0,000001$) (25).

Por otro lado, Trong y cols. establecen que en cuanto a los hallazgos en el citoquímico del LCR se destaca la DAC la cual está ausente en aquellos casos en los que la punción lumbar se realizó de manera precoz (22). Cabe resaltar que estudios realizados en población colombiana también arrojan un comportamiento de la prueba equiparable con los estudios internacionales, la experiencia de la unidad de cuidado intensivo y la unidad de cuidado especial del Instituto Neurológico de Colombia, documento DAC en un 87,5% de la población en estudio a la segunda semana de evolución versus el 12% que no presentaron DAC en la primera semana (26).

En cuanto al comportamiento de la prueba según las variantes de la enfermedad, Yi Wong y cols. documentaron que un mayor número de pacientes con SGB presentaban la DAC en comparación con el síndrome de Miller Fisher (27,28). En un estudio realizado en el Hospital de Sonora (México), se encontró que de los pacientes a quienes se les realizó punción lumbar, un 41,7% cumplió con criterios de DAC. Sin embargo, a pesar de que la extensa bibliografía menciona que el valor de las proteínas en el LCR suele ser normal en la primera semana de evolución del cuadro clínico, 13 de los 17 pacientes del estudio con hiperproteínorraquia se encontraban en la primera semana de evolución, por lo cual los autores consideraron este hallazgo producto de un mayor número de casos de variedades axonales, sin haberse documentado previamente una relación estrecha entre estas dos características (29).

Adicionalmente, la cantidad de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se puede usar como un indicador de pro-

nóstico y gravedad, de modo que las proteínas mayores de 100 mg/dl en LCR se traducen en una evolución tórpida y con mayores complicaciones (29). En contraste, los investigadores del Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos (Cuba), al analizar la evolución de la enfermedad en relación con los resultados de punción lumbar, en los casos donde se documentó proteinorraquia normal se relacionaron con mayor posibilidad de recidiva y en aquellos en los cuales la DAC demora en aparecer los consideraron como pacientes de mal pronóstico (30-33).

Conclusiones

Si bien el diagnóstico del SGB abarca aspectos tanto clínicos, como hallazgos electrofisiológicos típicos, la presencia de DAC en el LCR representa una herramienta de fácil acceso como apoyo diagnóstico en primera instancia, por lo cual es importante contar con el conocimiento de su comportamiento para aprovechar su validez en la confirmación diagnóstica.

Teniendo en cuenta que la evidencia de la elevación de proteínas totales en LCR depende del momento en que se realiza la punción lumbar a partir del inicio de los síntomas, se debe tener presente que durante la primera semana en más de la mitad de los pacientes no se va a evidenciar la DAC en LCR, en contraste, si se realiza la punción lumbar a partir de la segunda o tercera semana de iniciados los síntomas, en donde el porcentaje aumenta aproximadamente a más del 75% (5,27).

Cabe resaltar que la literatura acerca de los porcentajes de aparición de la DAC en pacientes con SGB según el tiempo de evolución varía mucho, sin embargo, la conclusión de nuestra revisión, según la bibliografía investigada, es que se debería tomar la muestra de LCR mediante la punción lumbar a partir de la segunda semana después de haber iniciado los síntomas en el paciente para poder definir con mayor certeza que la DAC está presente o ausente y así poder incluir este parámetro dentro de los criterios diagnósticos.

Conflicto de intereses

Ninguno reportado por los autores.

Referencias

- González-Quevedo, et al. An appraisal of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction during the course of Guillain Barré syndrome. *Neurology India*. 2009;57:288-294.
- Wang, Y, Sun, S, Zhu, J, Cui L, Zhang H. Biomarkers of Guillain-Barré syndrome: Some recent progress, more still to be explored. *Mediators of Inflammation*. Hindawi. 2015;2015:12. <http://doi.org/10.1155/2015/564098>.
- De Freitas M, Vidal C, Orsini M. Guillain-Barré syndrome: Celebrating a century. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75:600-603. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170093>.
- Dash SI, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome—challenges and needs. *In J Neurosci*. 2015(4):235-240.
- Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 2012(366):2294-304.
- Pérez Guirado A. Síndrome de Guillain-Barré. *Bol Pediatría*. 2006(46):49-55.
- Hiew F, Ramlan R, Viswanathan S, Puvanarajah S. Guillain-Barré Syndrome, variants & forms fruste: Reclassification with new criteria. *Clin Neurol Neurosur*. 2017(158):114-118.
- Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon M. Increased cerebrospinal fluid protein and motor conduction studies as prognostic markers of outcome and nerve ultrasound changes in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci*. 2014(340):37-43.
- Ziganshin R, Ivanova O, Lomakin Y, Belogurov A, Kovalchuk S, Azarkin I, et al. The pathogenesis of the demyelinating form of Guillain-Barré syndrome (GBS): Proteomic and immunological profiling of physiological fluids. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;15(7):2366-2378.
- Increased cerebrospinal fluid protein and motor conduction studies as prognostic markers of outcome and nerve ultrasound changes in Guillain-Barré syndrome. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Min-Suk Yoon. *J Neurol Sci* 2014 (314):37-43.
- Papathanasiou A, Markakis I. Clinical heterogeneity of Guillain-Barré syndrome in the emergency department: Impact on clinical outcome. *Hindawi Publishing Corporation*. 2016;1-3. ID 4981274
- Prager B, Nimjee S, Grant G, Ghosh C, Janigro D. The Blood-Brain Barrier. Elsevier editor. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7ma ed. Houston: Elsevier; 2015. pp. 1791-1866.
- Kleyweg R, Van der meche F, Bloonen M, De Jonge J. The natural history of the Guillain-Barre syndrome in 18 children and 50 adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989(52):853-856.
- Katirji B. Disorders of peripheral nerves. Elsevier editor. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7ma ed. Houston: Elsevier; 2015. pp. 1791-1866.
- Bretschneider J, Petzold A, Süßmuth S, Tumani H. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome Where do we stand? *Neurol*. 2009;(256):3-12. DOI 10.1007/s00415-009-0097-x
- Willison HJ, Jacobs B, Van Doorn P. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;(388):717-27.
- Rajesh V, Tejendra S, Tushar P, Ravindra K. Clinico-electrophysiological profile and predictors of functional outcome

- in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci.* 2013(335):105-111.
18. Domínguez-Mayoral A, Gutiérrez C, López-Domínguez JM, Eichau S, Abril J, Navarro-Mascarell G, Quesada-García MA, Ramos M, Álvarez-López M, Menéndez-de León C, Izquierdo G. Atypical Guillain-Barré syndrome clustering: Is it necessary to reconsider the diagnostic criteria and microbiological protocol?. *Rev Neurol.* 2017(64):407-412.
 19. Alfonso JL. Descripción clínico-epidemiológica de pacientes con Síndrome de Guillain-Barré entre los años 1997-2014. *Rev 16 de Abril.* 2015;54(259):4-14.
 20. González G. Síndrome Guillain-Barré: una mirada actual. *RFS Revista Facultad de Salud.* 2016(2):9-16.
 21. Sahin S, Cinar N, Karsidag S. Are cerebrospinal fluid protein levels and plasma neutrophil/lymphocyte ratio associated with prognosis of Guillain Barré syndrome? *Neurol Int.* 2017;9(2):7032.
 22. Trong, VN, Álvarez, CL, Cruz, NJM, Oliver, MOH. Descripción de pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Hospital Pediátrico José Luis Miranda. 2008-2012. *Rev 16 de Abril.* 2014(256):30-42.
 23. Wong A, Umaphathi T, Nishimoto N, Wang Y, Chan Y, Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(1):47-51.
 24. González P, García X, Guerra A, Arango JC, Delgado H, Uribe CS, Sará J, López de Mesa JC, Hernández O. Experience with Guillain-Barré syndrome in a neurological Intensive Care Unit. *Neurología.* 2016(31):389-394.
 25. Cibils L, Cerisola A, Capote G, Ferreira C, Rodríguez N, Medici C. Síndrome de Guillain-Barré: experiencia de doce años. *Arch. Pediatr. Urug.* 2015(3):176-186.
 26. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: S case-control study. *Lancet.* 2016(387):1531-1539.
 27. Gunatilake SSC, Gamlath R, Wimalaratna H. An unusual case of recurrent Guillain-Barré syndrome with normal cerebrospinal fluid protein levels: A case report. *BMC Neurology.* 2016;16(1):161.
 28. Wang Y, Sun S, Zhu J, Cui L, Zhang H. Biomarkers of Guillain-Barré syndrome – some recent progress, more still to be explored. *Mediators of Inflammation.* 2015;(20):1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/564098>.
 29. Carrillo J, Peña D. Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital General del Estado de Sonora: revisión de casos entre los años 2007 a 2011. *Med Int Méx.* 2013(29): 458-468.
 30. Pulido Rojas Y, Ramírez Guirado A, Acosta Martínez T, Albiza Sotomayor L, Rodríguez Jiménez AE, Rodríguez Jiménez L. Síndrome de Guillain Barré: un reto en su tratamiento y rehabilitación. *Gaceta Médica Espirituana.* 2014;10(1):1-28.
 31. Ruiz L, Holman A. Comportamiento clínico de pacientes con síndrome de Guillain Barré que ingresaron al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” del 1.º de enero 2012 al 31 de diciembre del 2015. Tesis Médico Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. 2016.
 32. Vidrio-Becerra ME, Valle-Leal J, Loaiza-Sarabia ME, Álvarez-Bastidas L, Lachica-Valle JI, López-Morales CM. Value of protein concentration in cerebrospinal fluid in paediatric patients with Guillain-Barre syndrome. *Med Clin (Barc).* 2017(17):30585-30587.
 33. Sejvar J, Baughman A, Morgan M. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2011(36):123-133.

ENTORNO

PACIENTE IMAGINARIO

ESTRATEGIA BASADA EN LA EVIDENCIA ACTUAL PARA EL PICO EPIDEMIOLÓGICO DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Juan Sebastián Montealegre Claros

MD interno, XI semestre

Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

Anamnesis

Paciente masculino de 8 meses de edad, natural, procedente y residente en Bogotá, D.C., traído al servicio de urgencias por su madre.

Motiva de consulta: “Tiene tos y se le hunden las costillas”.

Enfermedad actual: paciente lactante menor con cuadro clínico de aproximadamente de 4 días de evolución que consiste en rinorrea hialina, estornudos ocasionales y tos seca, esporádica no cianosante ni emetizante.

Desde hace un día muestra un cuadro febril cuantificado en 38,4 °C manejado con medios físicos, con persistencia de la tos (ahora húmeda y emetizante en una ocasión con contenido alimentario), aumento de las secreciones nasales, taquipnea, aparición de tirajes intercostales y pobre tolerancia a la vía oral. La madre refiere que el hermano mayor asiste al jardín y presenta desde hace días síntomas de “gripe”.

Antecedentes: el paciente no tiene antecedentes patológicos, quirúrgicos, traumáticos, alérgicos, medicamentosos, transfusionales, hospitalizaciones previas ni familiares.

- *Perinatales:* fruto de tercera gestación de madre de 25 años, embarazo con 6 controles prenatales y 2 ecografías obstétricas, embarazo sin patologías maternas de base ni adquiridas, madre refiere Storch y VIH negativos, sin alteraciones tanto físicas como emocionales. Parto por cesárea a las 38 semanas, cesárea inducida por oligohidramnios, adecuada adaptación neonatal, peso al nacer: 3.500 gramos, talla: 52 cm, no requerimiento de Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), diuresis y meconio en las primeras 24 horas, caída del muñón umbilical al día 8.
- *Desarrollo psicomotor:* sostén cefálico y risa social a los 3 meses, sedestación con apoyo a los 6 meses, sedestación sin apoyo a los 7 meses, presión de objetos 5 meses, en las últimas 2 semanas con posición de gateo. Balbuceo de sílabas y palabras cortas.
- *Inmunizaciones:* completa hasta los 6 meses de edad, pendiente el refuerzo influenza de los 7 meses.
- *Alimentarios:* lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses con inicio de la alimentación complementaria al mismo tiempo con cereales (arroz y avena), granos en sopas (fríjol, arveja y lenteja), carnes de res, pollo y pescado

macerados, frutas (manzana, durazno, pera, banano, mango) en cremas y jugos, verduras (espinaca y zanahoria) en cremas, continúa con lactancia materna en las noches y madrugadas.

- *Ambientales:* vive en casa de abuela materna con todos los servicios públicos, reside con su madre, abuela materna, sus dos hermanos mayores de 8 y 4 años. Viven cerca una cancha de tejo, un jardín infantil y calles sin pavimentación con alto flujo vehicular. Pisos con cemento, paredes y techo adecuado, cortinas de satín, corral con toldillo en la parte superior que recoge polvo durante el día, niega peluches, sin mascotas. Niegan viajes en el último mes.

Examen físico

Signos vitales

TA: 111/59 mmHg

FC: 136 lpm

FR: 34 rpm

Saturación O₂, FiO₂ 21%: 85%

Temperatura: 36,6°C

Peso (P): 9,2 kg

Talla (T): 73 cm

Perímetro cefálico (PC): 47 cm

Índices antropométricos

P/E: (0,2 SD), T/E: (0,2 SD), P/T: (0 SD), PC/E (1,2 SD).

Inspección general: paciente en regulares condiciones generales, alerta, febril al tacto, con signos de dificultad respiratoria dados por taquipnea, aleteo nasal, tirajes intercostales, subfrénicos y supraclaviculares, con tos húmeda productiva no expectorante emetizante.

Cabeza y cuello: cráneo de configuración normal fontanela superior de 3 cm de diámetro, con bordes regulares y normotensa, indoloro a la palpación, buena implantación folicular y distribución del cabello, no lesiones del cuero cabelludo. Pupilas isocóricas reactivas a la luz, escleróticas anictéricas, conjuntivas eritematosas. Se evidencia presencia de abundante secreción hialina bilateral, mucosa nasal eritematosa, leve cianosis labial, mucosa oral seca, no erupciones dentarias, orofaringe levemente eritematosa sin alteración estructural. Adecuada implantación auricular, oídos externos permeables sin lesiones con escaso cerumen visible, otoscopia bilateral con membranas timpánicas íntegras, permeables, con escaso eritema de predominio derecho, conos luminosos conservados sin ocupación de oído medio.

Tórax: simétrico, elástico, con patrón respiratorio abdominal, con signos de dificultad respiratoria anteriormente descritos. Ruidos cardiacos taquicárdicos, sin soplos. Ruidos respiratorios con murmullo vesicular conservados en todos los campos pulmonares, presencia de roncus y sibilancias espiratorias basales bilaterales de predominio en hemitórax derecho.

Abdomen: en batracio, piel y tejido celular subcutáneo sin alteraciones, presencia de la cicatriz umbilical sin desviación lateral, ni herniación. Ruidos peristálticos presentes. Timpánico a la percusión, blando, no refleja dolor a la palpación profunda ni superficial, ausencia de signos de irritación abdominal, no presencia de masas.

Extremidades: simétricas, móviles, sin edemas, con llenado capilar menor a 2 segundos, pulsos distales presentes con taquisfigmia.

Neurológico: alerta, responde a estímulos, adecuada interacción con el examinador, Glasgow 15/15 ocular: 4 motor: 6 verbal: 5 balbuceo presente, sostén cefálico presente, tono y fuerza muscular conservados, sin alteración motora evidente. Reflejo fotomotor, consensual y de acomodación normales, fondo de ojo con reflejo rojo conservado bilateral, no signos meníngeos ni de focalización.

Apreciado lector, ¡Empecemos!

1. ¿Cuál es su impresión diagnóstica?
2. ¿Cuáles podrían ser los diagnósticos diferenciales?
3. ¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes?
4. ¿Considera usted necesario el uso de algún paraclínico para confirmar su sospecha clínica? ¿Cuál?
5. ¿Cumple criterios de hospitalización este paciente?
6. ¿Se presenta algún factor de riesgo para que este paciente presente una mayor severidad en su enfermedad? ¿Cuál?
7. ¿Cuáles son sus objetivos terapéuticos?
8. Según la evidencia actual, ¿cuáles serían las mejores opciones terapéuticas que podría ofrecérsele a este lactante?
9. ¿Cuáles son las estrategias que mejor evidencia tienen en la prevención de esta patología?
10. ¿Considera que la patología de este paciente presenta diversidad de esquemas de tratamiento en nuestra práctica clínica actual?

SÍNDROME DE HIPERGLICINEMIA CETÓSICA UNA BREVE ORIENTACIÓN BIOQUÍMICA A LAS ACIDEMIAS ORGÁNICAS

Alfredo Uribe Ardila Ph. D.

Docente investigador de la Universidad de los Andes

“Síndrome hiperglicémico cetósico” es una expresión que fue aplicada por primera vez en 1961, a una nueva condición hereditaria descrita en un paciente que presento una crisis metabólica consistente en cetoacidosis, hipoglucemia e intolerancia a la vía oral, en el periodo neonatal (1). El hallazgo bioquímico característico de esta primera descripción fue el marcado incremento de los niveles de glicina en plasma y orina, un aspecto cuya causa enzimática solo pudo ser aclarada posteriormente y que llevo a agrupar otras condiciones hereditarias que causaban el mismo fenómeno de incremento del aminoácido, acompañadas de una severa acidosis metabólica, cetosis y dificultades en la ingesta (2).

La expresión, aunque actualmente representa más una connotación histórica, es de una gran utilidad para diferenciar los estados hiperglicémicos secundarios por efectos inhibitorios, de los defectos primarios en el clivaje de la glicina que conllevan la hiperglicinemia no cetósica, que en forma aislada presenta una mayor frecuencia en Colombia (3,4).

La hiperglicinemia cetósica denota un hallazgo común en algunos de los errores innatos del metabolismo conocidos como *acidurias orgánicas*, un conjunto de alteraciones del metabolismo intermediario relacionado al catabolismo de aminoácidos, carbohidratos o lípidos, que en su mayoría pueden ser el resultado de la deficiencia heredada de un agente enzimático, cofactor o proteína de transporte (5-7).

Acidemias orgánicas

Aunque las acidurias o acidemias orgánicas (AO) en forma general abarcan a la fecha más de 65 alteraciones documentadas por la literatura mundial, la presente revisión se orienta a la cetosis e hiperglicinemia característica de las llamadas acidurias orgánicas clásicas, que involucran esencialmente a las acidemias propiónica y

metilmalónica (5,8). Siguiendo este mismo concepto es importante considerar, sin embargo, que las acidemias consideradas de importancia debido a su mayor frecuencia en los tamizajes de alto riesgo o neonatales en forma general incluyen la acidemia metilmalónica, propiónica, isovalérica, glutárica tipo I, enfermedad de orina en jarabe de arce y deficiencia múltiple de carboxilasas, siendo las primeras tres alteraciones el grupo que conforma las acidurias clásicas ya comentadas (tabla 1), todas de herencia autosómica recesiva (10).

El panorama global de estas anomalías muestra que en forma aislada cada defecto presenta una baja frecuencia y en consecuencia son consideradas enfermedades raras, sin embargo, en conjunto y realizando estudios dirigidos a poblaciones de alto riesgo, se encuentra un incremento de hasta 200 veces el número de casos detectados, comparado con tamizajes de población global neonatal (9).

Ahora, como es habitual en los errores innatos del metabolismo, las AO muestran un espectro amplio de expresión fenotípica, que puede variar incluso entre individuos de una misma familia. Desde formas neonatales de curso insidioso y grave, hasta presentaciones tardías en la infancia temprana conforman los casos reportados, hallazgos íntimamente relacionados al grado de deficiencia de la enzima o cofactor involucrado, esto, sin dejar de lado factores ambientales desencadenantes, como la nutrición, infecciones recurrentes, ayuno o medicamentos, entre otros (10).

De manera general, estos defectos enzimáticos generan un efecto sistémico dada la acumulación de metabolitos parcialmente degradados denominados ácidos orgánicos, compuestos que afectan el equilibrio ácido-base e interfiriendo con diversas rutas metabólicas fundamentales (5). El fenotipo muestra en forma frecuente, una encefalopatía progresiva que debuta con un cuadro agudo

Tabla 1. Acidemias orgánicas de mayor frecuencia

Aciduria orgánica	Deficiencia enzimática	Hallazgos clínicos relevantes*	Incidencia**
Aciduria metilmalónica	Metil malonil CoA mutasa	Cetoacidosis metabólica neonatal o infantil, pobre ganancia de peso y retraso general del desarrollo, anemia megaloblástica y macrocitosis	1:50.000 (EE. UU.)
Aciduria propiónica	Propionil CoA carboxilasa	Acidosis metabólica severa en el periodo neonatal, retraso general del desarrollo, grave disfunción neurológica relacionada habitualmente a hiperamonemia que puede progresar a coma.	1:3000 (Arabia Saudita) 1:35.000 (EE. UU.)
Aciduria isovalérica	Isovaleril CoA deshidrogenasa	Debut neonatal con episodio agudo de acidosis metabólica severa, cetosis, intolerancia a la vía oral, que puede progresar a coma y muerte en los casos de sospecha tardía. Es característico un fuerte olor a queso rancio o pies sudados. Una deficiencia parcial de la enzima puede ofrecer un cuadro crónico e intermitente, con episodios de acidosis metabólica.	1:250.000 (EE. UU.)
Enfermedad de orina en jarabe de arce (MSUD ¹)	Complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Muestra un amplio espectro de presentación clínica relacionado al grado de déficit enzimático, los pacientes muestran un particular olor en el sudor y la orina a miel quemada. Las crisis en general muestran cuadros severos de acidosis, vómito, síndrome convulsivo y retardo en el neurodesarrollo, que puede progresar a coma y muerte, en las deficiencias clásicas.	1:100.000 (Media mundial ***) 1:75.000 (EE. UU.)
Aciduria glutárica, tipo I	Glutaril CoA deshidrogenasa	Crisis encefalopática aguda a la que le precede un factor desencadenante, como un cuadro febril por proceso infeccioso, vacunación o intervención quirúrgica – entre los 3 a 36 meses de vida. Se caracteriza por distonía, discinesia y macrocefalia en un buen número de casos. La acidosis metabólica e hipoglucemia son excepcionales.	1:75.000 (EE. UU.)
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Acetyl CoA carboxilasa, propionil CoA carboxilasa, 3 metil crotonil CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa (enzimas dependientes de biotina)	Grados variables de acidosis metabólica y cetosis, síndrome convulsivo, alopecia, lesiones cutáneas (dermatitis seborreica) y retardo en el desarrollo.	1:100.000 (EE. UU.)
<p>* Presentación habitual de la enfermedad. ** Algunas incidencias reportadas de tamizaje masivo. *** Se observan altas prevalencias en algunas poblaciones ¹ Maple Syrup Urine Disease</p>			

Tabla tomada y adaptada de (10).

que puede ser fatal en la infancia temprana o mostrar episodios de descompensación metabólica en la infancia tardía o incluso en edades más avanzadas.

La sintomatología y su gravedad es notablemente diversa y con frecuencia no diferenciable de otras patologías más usuales, entre las expresiones clínicas más frecuentes se incluyen letargia, coma, retraso de desarrollo, enfermedad hepática, neutropenia, trombocitopenia, osteomalacia y osteoporosis, no obstante, condiciones como acidosis metabólica severa y persistente de origen inexplicable, anión gap elevado, grados variables de hiperamonemia y manifestaciones neurológicas severas

(p. ej., síndrome convulsivo de difícil manejo), se consideran hallazgos cardinales de estas alteraciones metabólicas (10).

Desde el punto de vista bioquímico, los esquemas o flujogramas diagnósticos pueden ofrecer una orientación de la posible alteración y según la metodología analítica aplicada hasta una certeza del defecto, como ocurre con los estudios de cromatografía de gases con espectrometría de masas; sin embargo, la alteración de ciertos parámetros de laboratorio y la valoración de metabolitos intermedios por ensayos cromatográficos sencillos, pueden agrupar varios defectos y facilitar su detección como

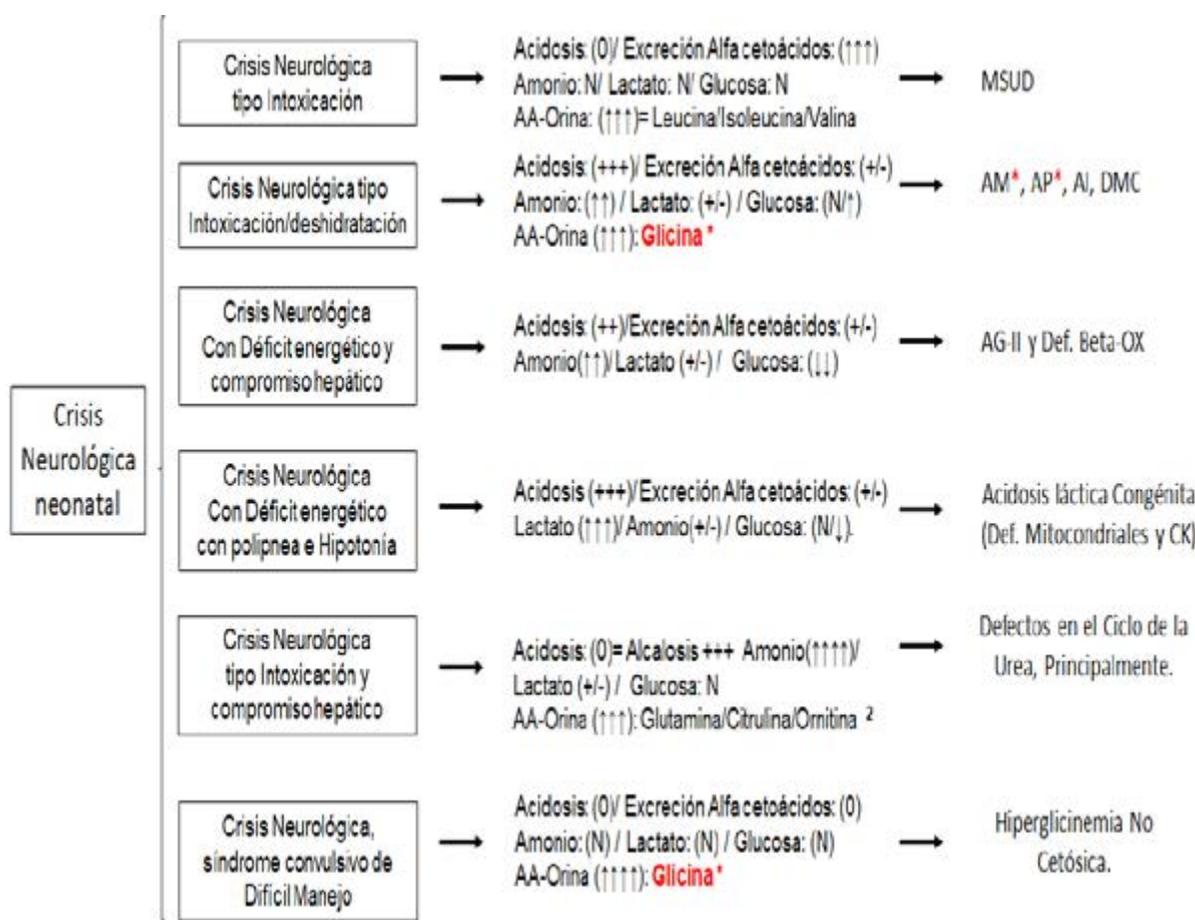


Figura 1. Enfoque global de la crisis metabólica neonatal asociada a errores innatos del metabolismo. Se observa el papel orientador de la valoración de gases arteriales y a la glicina como biomarcador de la hiperglicinemias cetósicas y no cetósicas, donde el parámetro discriminante es la acidosis metabólica. **MSUD:** enfermedad de orina en jarabe de arce, **AM:** acidemia metil malónica, **AP:** acidemia propiónica, **AI:** acidemia isovalérica, **DMC:** deficiencia múltiple de carboxilasas, **AG-II:** aciduria glutárica tipo II, **Def. Beta-OX:** defectos en la beta-oxidación, **CK:** ciclo de krebs. Convenciones: (0) = susente, (+/-) = variable, N = normal, (↑) aumentado; (↓) disminuido.

Diagrama tomado y modificado de The metabolic and molecular bases of inherited disease (14).

ocurre en las hiperglicinemias cetósicas mencionadas, donde la elevada excreción urinaria de glicina es un marcador constante (figura 1) (11).

Pero ¿por qué resaltar este hallazgo o biomarcador que dadas las metodologías de diagnóstico actual podría ser trivial?

Sencillamente, porque en nuestro medio es habitual que dentro de las pruebas de tamizaje para poblaciones de alto riesgo de enfermedad metabólica, se use la separación cromatográfica en papel o capa fina de ami-

noácidos o la cuantificación de aminoácidos por High Performance Liquid Chromatography (HPLC), encontrándose en algunos casos como resultado, la marcada elevación plasmática o excreción de glicina, situación que al ser vinculada clínicamente a una falla metabólica, podría relacionarse a un defecto primario por alteración en el clivaje de la glicina (hiperglicinemia no cetósica) o un efecto inhibitorio secundario causado por la acumulación de ácidos orgánicos que pueden afectar la subunidad H de este sistema de clivaje, fenómeno que se revierte totalmente, cuando se da el manejo adecuado a la epicrisis del paciente (3,12,13).

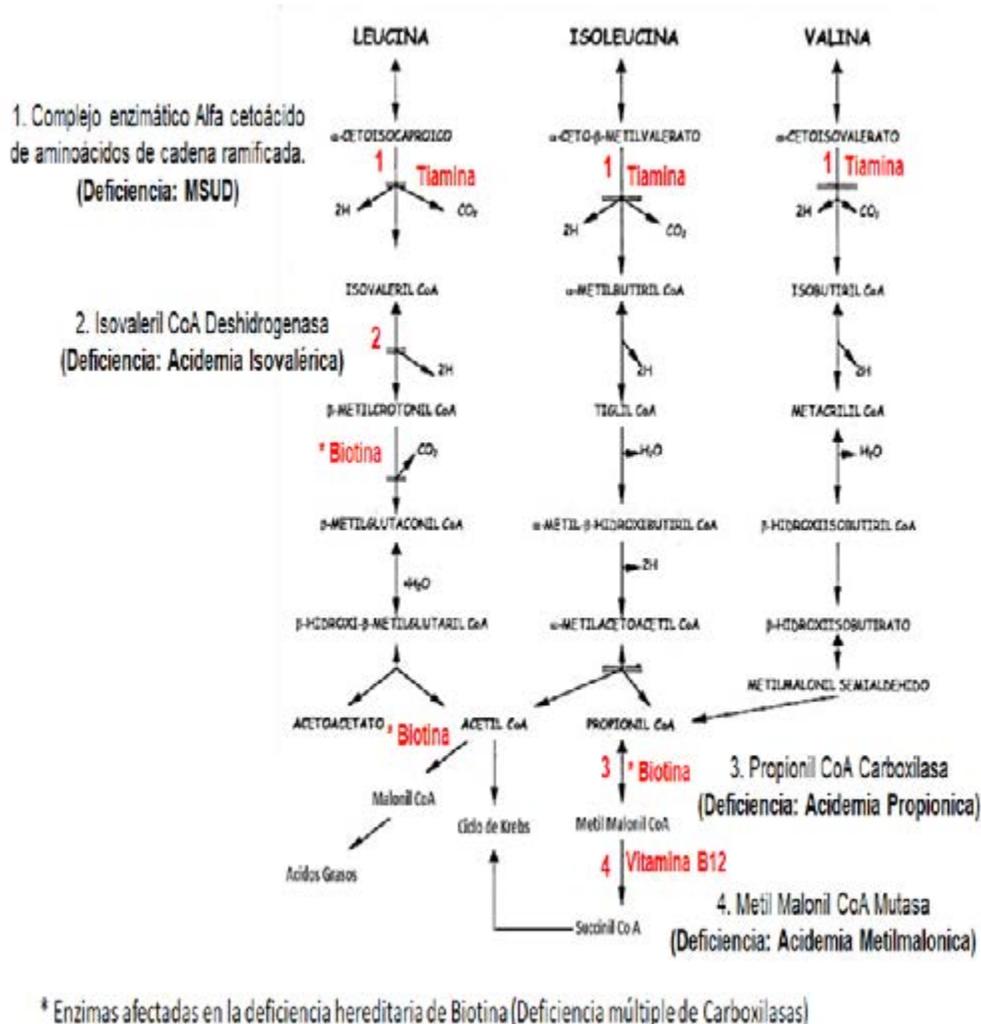


Figura 2. Vía catabólica de los aminoácidos ramificados y su relación a las acidemias orgánicas clásicas. Se observa la ubicación de las enzimas implicadas en las anomalías metabólicas y la amplia participación de vitaminas hidrosolubles como cofactores enzimáticos.

Diagrama tomado y modificado de Metabolic Disease (16).

Resulta curioso, sin embargo, que en la acidemia isovalérica cuyo defecto metabólico se ubica en la misma ruta de los aminoácidos ramificados y en la deficiencia múltiple de carboxilasas donde se encuentra comprometido el metabolismo de la biotina (cofactor de la ruta metabólica), enfermedades incluso, que comparten otros marcadores bioquímicos y clínicos con las acidemias metilmalónica y propiónica (figuras 1 y 2), no se documente el mismo fenómeno hiperglicinéxico.

Surge entonces una pregunta final en esta aproximación básica a las acidurias orgánicas y se relaciona a la especificidad de la glicina como biomarcador metabólico de acidemias orgánicas o hiperglicinemia no cetósica, según el caso en estudio. En este aspecto, se debe tener un manejo prudente de la orientación diagnóstica

para un valor elevado de glicina en la sangre u orina, principalmente porque los incrementos del aminoácido pueden tener origen en un error del metabolismo o ser secundario a otras causas, que incluso no se relacionan a defectos hereditarios (11,17,18).

Así entonces, la interpretación de un estado hiperglicinéxico o hiperglicinúrico está sujeta inicialmente al comportamiento de parámetros de laboratorio previos que incluyen gases arteriales, anión gap, amonio plasmático y glucemia, como punto de partida mínimo. Esencialmente, el factor discriminante fundamental es el hallazgo de acidosis metabólica persistente o episódica (ligado a ingesta proteica), que orienta a las hiperglicinemias cetósicas, un factor que descarta el daño primario del sistema de clivaje de la glicina (figura 3).

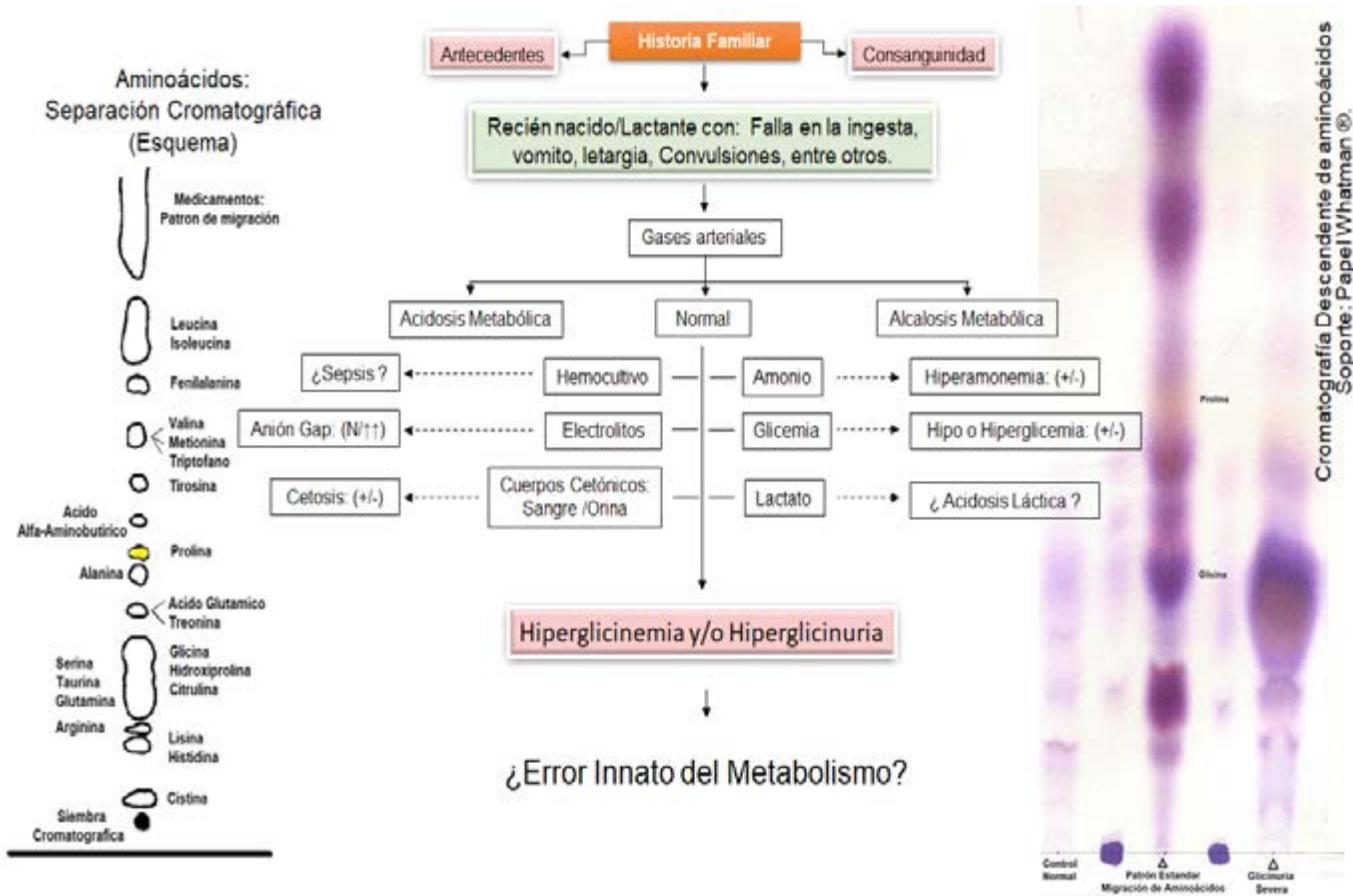


Figura 3. Hiperglicinemia/hiperglicinuria: planteamiento general. Se observa un planteamiento básico de la alteración en los valores sanguíneos o urinarios de la glicina, sujeto al comportamiento de otros parámetros bioquímicos, los cuales permiten una correcta interpretación y orientación hacia un defecto hereditario del metabolismo.

Esquema de separación cromatográfica, tomado y adaptado de Disturbances of amino acid metabolism (11).

Una vez se han descartado los dos eventos que podrían agrupar las principales causas de origen hereditario que cursan con incrementos en los valores de glicina (plasmática o urinaria), se continúa a alteraciones metabólicas de menor frecuencia. En ese orden, una hiperglicinemia sin cetosis puede documentarse en aciduria D-glicérica (19) o fenómenos de hiperglicinuria aislada pueden encontrarse en iminoglicinuria familiar o hiperprolinemia I/II, trastornos de herencia autosómica recesiva, siendo estos últimos habitualmente de curso benigno (11).

Otras causas de incremento de glicina (plasmática o urinaria), que no están relacionadas con errores innatos del metabolismo y que deben ser tenidas en cuenta, para no trastornar la interpretación de los perfiles bioquímicos incluyen: ingesta de ácido dipropil acético (ácido valproico), ayuno prolongado (mayor a 3 días, en adultos) y malnutrición proteico-calórica (11,17,20).

Conclusiones

Es evidente la gran importancia de la glicina como aminoácido central en muchos procesos de biosíntesis y degradación metabólica, aspecto que coloca a las enzimas involucradas como un blanco de fenómenos de inhibición o de daño primario, un hallazgo que puede ofrecer la posibilidad de alertar sobre un error innato del metabolismo. Sin embargo, es importante que esta manifestación se someta a una interpretación conjunta con otros hallazgos tanto clínicos como bioquímicos, de manera que se pueda orientar en forma acertada su incremento y no represente en un momento dado solo un falso positivo, que dificulta la correcta definición diagnóstica de los pacientes en estudio.

Referencias

1. Nyhan W, Borden M, Bard L, Robert E. Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: A new disorder of amino acid metabolism. *Barton Childs, Cooke Pediatrics* Apr; 1961;27(4):522-538.
2. Hsia E, Scully K, Leon R. Inherited propionyl-CoA carboxylase deficiency in "ketotic hyperglycinemia". *J Clin Invest* 50.1;1971:127-130.
3. Uribe A. Hiperglicinemia no cetósica. Una aminoacidopatía frecuente en Colombia. *Semilleros Med.* 2016;10(1):103-107. ISSN: 1909-9061.
4. Uribe A, España M, Murillo P. Selective screening of 9400 Colombian patients oriented toward the detection of Inborn Metabolic Disorders, epilogue of 13 years of investigation. VII Congreso Internacional y Latinoamericano de

Errores Innatos del Metabolismo y Tamizaje Neonatal. *Revista Investigación Clínica.* 2009; 61(1):70. ISSN: 0034-8376.

5. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *J Clin Exp Med.* 2017;17(3):305-323.
6. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: A review. Part 1. *J Child Neurol.* 1991;6(3):196-219.
7. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: A review. Part 2. *J Child Neurol.* 1991;6(4):288-303.
8. Abdelkreem E, et al. Beta-ketothiolase deficiency: resolving challenges in diagnosis. *J Inb Er Metabo Scr* 4. 2016; 2326409816636644.
9. Wanmacheer CMD, Wajner M, Giugliani R, Giugliani ERJ, Costa MG, Giugliani MCK. Detection of metabolic disorders among high-risk patients. *Rev Brasil Genet.* 1982; 5:187-94.
10. Vaidyanathan, Kannan, M. P. Narayanan, and D. M. Vasudevan. Organic acidurias: An updated review. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26.4.319-325.
11. Bremer HJ, Durán M, Kamerlingh JP, Przyrembel H, Wadman SK. Disturbances of amino acid metabolism: Clinical chemistry and diagnosis. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1981:244-352.
12. Hayasaka K, et al. Glycine cleavage system in ketotic hyperglycinemia: A reduction of H-protein activity. *Pediatric Research* 16.S1. 1982:5.
13. San Miguel-Hernández Á. Rodríguez-Barbero MJ, Martín-Armentia B, Armentia-Medina A, San Miguel-Rodríguez A. Estudio de las hiperglicinemias. *Gac Med Bilbao.* 2015:112(2).
14. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7.ª edición. Ed. McGraw-Hill. 1995: 334.
15. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo del niño. Santiago: Editorial Universitaria, 2003; Cap 3, 101-106.
16. Cohn R, Roth K, *Metabolic disease a guide to early recognition.* WB Saunders Company, Canada 1983:221-261, 298-303.
17. Thomas GH, Howell RR. *Selected screening tests for genetic metabolic diseases.* Chicago, Year Book Medical Publishers; 1973.
18. Oliveira ACD, Santos AMND, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(5):160-164.
19. Brandt NJ, Rasmussen K, Brandt S, Kølvrå S, Schønheyder F. D-Glyceric-acidaemia and non-ketotic hyperglycinemia: Clinical and laboratory findings in a new syndrome. *Acta Paediatrica.* 1976;65(1):17-22.
20. Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia). *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44.10: 712-720.

PREMIO NOBEL DE MEDICINA
UNA EXPERIENCIA PARA CONTAR

VIDA Y OBRA DE JOHN BERTRAND GURDON

Justinne Alejandra Patiño Duque

Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina, Bogotá

“La ciencia gobierna la aventura de la imaginación humana aplicada a las leyes de la realidad”.
Edward 2013.

Hace seis años le fue otorgado el Premio Nobel de Medicina a John Bertrand Gurdon por su trabajo que revolucionaría la biología del desarrollo y daría los primeros cimientos sobre la clonación. Su brillante carrera ha inspirado a mentes jóvenes. Este maravilloso hombre superó la predicción de uno de sus maestros de biología que lo consideraba un hombre sin habilidades para las ciencias. En este momento quiero honrarlo contando parte de su vida y obra.

Algunos días del año son intrascendentes, comienzan y terminan sin que suceda algo memorable, pero hay otros que tienen impacto en el curso de una vida. El 9 de octubre del 2017, fue uno de esos días. Tuve la oportunidad de conocer a unas de esas celebridades que no salen en la revista de moda por su belleza sino por algo más transcendente: su inteligencia. John Bertrand Gurdon ganador del Premio Nobel de Medicina del 2012 junto con Shinya Yamanka.

El premio reconoce el trabajo de estos dos científicos quienes descubrieron que las células somáticas especializadas aún preservaban su capacidad de convertirse en células madre pluripotentes, con la capacidad de diferenciarse de tipos celulares ectodérmicos como neuronas, a tejidos mesodérmicos, como el tejido óseo y a tejido endodérmico como el páncreas (1). Es un honor para mí contar su historia.

En este entorno científico no importa si eres médico, doctor, o un estudiante de medicina o biología; para él eres una semilla. Gurdon se sentó en la mesa de los más jóvenes a contar su historia de vida y a preguntarnos si teníamos dudas sobre su trabajo. ¿Cuántos especialistas hacen eso? Un hombre que ve en los jóvenes el futuro de la ciencia.



Fotografía 1. Evento IX Latin American Society for Developmental Biology Meeting 2017. Derecha a izquierda: Justinne Patiño, John Bertrand Gurdon, Laura Forero.

Fuente: la autora.

Recuerdo una de sus frases: “Deseo que incluso más personas estén interesadas en saber dónde está la ciencia, en lugar de que las personas pasan su tiempo escuchando a las celebridades en la televisión” (2). Con esta frase comienzo un relato de vida de un personaje que me llena de orgullo y ha sembrado en mí la necesidad de investigar.

Raíces

John Bertrand Gurdon nació en una aldea de Hampshire, Reino Unido el 2 de octubre de 1933 (3). William Gurdon, su padre, pertenecía a una familia cuyos integrantes se desempeñaron en carreras distinguidas del gobierno; fue un voluntario temprano en la Primera Guerra Mundial, además, condecorado con la Medalla de Conducta

Distinguida (4). Actualmente, John Gurdon está casado con Jean Elizabeth Margaret Curtis y tiene dos hijos.

Ensayo y error

En 1939 comenzó la Segunda Guerra Mundial, John Bertrand Gurdon tenía 6 años. Cuando tenía 8 años ingresó a una escuela privada local de Farnham Frensham Heights School. En una prueba realizada por uno de sus maestros, le pidieron que dibujara una naranja. Él comenzó a dibujar el tallo del que colgaría la naranja del árbol, razonando que una naranja no existiría en el espacio. El maestro rompió el papel y considero que su alumno requeriría de una enseñanza especial dada su inteligencia subnormal. Fue trasladado a Edgeborough, otra escuela privada del pueblo (4). Desde esta edad presentó un intenso interés en las plantas y los insectos.

A los 13 años ingresó a la Escuela de Eaton, una residencia de estudiantes masculinos. Hizo parte del equipo de squash y se convirtió en el capitán. Estando allí, continuó su interés por la biología especialmente por los lepidópteros. A los 15 años, sus padres recibieron un informe de su maestro de biología donde sugería se le quitara cualquier estudio adicional de ciencia en la escuela. Durante los 3 años siguientes no recibió ninguna clase de ciencias y le asignaron clases de griego, latín, idioma moderno, cursos destinados para los estudiantes sin capacidad para la ciencia (4).

John Gurdon se graduó de Eaton y se postuló a la Universidad de Oxford para Estudios Clásicos. En ese momento, la universidad tenía una escasez de aspirantes hacia el área de especializaciones en ciencias, por tal razón, le ofreció a Gurdon el programa de Zoología y él aceptó (5). John Bertrand Gurdon se graduó con honores. Se postuló para el Doctorado en el Área de Entomología, donde lo rechazaron, pero lo aceptaron en el equipo de Michael Fischberg que trabajaba en embriología (6).

Contribución científica

Trabajando en la Universidad de Cambridge con Michael Fischberg sobre biología del desarrollo, John Gurdon se basó en el trabajo reciente, publicado por Robert Briggs y Thomas King en 1952, en el cual se tomó núcleos de blastocitos y los pasaron a ovocitos de *Rana pipiens* dando como resultado embriones viables; sin embargo, concluyeron que la transferencia nuclear no se aplicaba a células diferenciadas (7). John Bertrand Gurdon revo-

lucionó esta teoría. De esta manera, eliminó el núcleo de un óvulo fecundado de una rana *Xenopus laevis* y lo reemplazó por el núcleo de una célula tomada del intestino de un renacuajo (4). Este nuevo huevo modificado se convirtió en una rana sana. Para confirmar su experimento y descartar que en el huevo quedaban rastros del antiguo núcleo, trasplantó los núcleos que exhibían una mutación, en ovocitos normales y descubrió que los renacuajos resultantes mostraban los rasgos asociados a los núcleos mutados; quiere decir que las ranas se desarrollaron utilizando el núcleo del donante, no el ADN del huésped (6). Así, demostró que el ADN de la célula madura conservaba la información necesaria para el desarrollo de todas las células de la rana, por tanto, las células maduras pueden reprogramarse para convertirse en pluripotentes. Con este trabajo, John Gurdon publicó en 1962 un artículo titulado "Núcleos intestinales fértiles" (4). A simple vista la idea resulta controvertida ya que científicos mucho más experimentados no lo habían logrado.

Su hallazgo condujo a la clonación de la famosa oveja Dolly por el científico Ian Wilmut en 1996 (8), seguido de clonaciones exitosas en cabras, cerdos, conejos, gatos, ratones y vacas (9,10).

Muchos años después fue cimiento para el descubrimiento de Shinya Yamanaka sobre la reprogramación celular, investigador del Departamento de Biología de Células Madre de la Universidad de Kioto en Japón; hasta el momento era obvio que el núcleo trasplantado conservaba esa capacidad de reprogramarse según el medio donde se trasplantara, ahora la meta era entender el mecanismo que lo activaba; la solución estaba en el citoplasma del huevo enucleado, es así como Yamanaka en el 2006 descubre los factores Oct4, Sox2, KLF4 y Myc, unos de muchos responsables de la reprogramación del núcleo diferenciado (11,12).

El éxito de estos experimentos les otorgó a Gurdon y a Yamanaka el apreciado honor de ganar el Nobel de Medicina, con cuyas investigaciones cambiaron el dogma de la biología del desarrollo. Con esto, sabemos ahora que las células maduras no tienen que hallarse confinadas para siempre en su estado especializado.

Estos hallazgos han revolucionado nuestra comprensión del desarrollo de las células y los organismos, lo cual nos ha abierto las puertas para el estudio de las enfermedades y el desarrollo de métodos diagnósticos y terapéuticos.

Honores

Tabla 1. Premios y reconocimientos otorgados a John Gurdon

Distinción	Año
Medalla Científica de la Sociedad Zoológica	1968
Miembro de la Royal Society	1971
Premio Paul-Ehrlich-Ludwig-Darmstaedter	1977
Premio Internacional Emperador Hirohito de Biología	1987
Premio Wolf en Medicina	1989
Caballero Sir John Bertrand Gurdon	1995
Medalla Edwin Grant Conklin de la Society for Developmental Biology	2001
Premio Albert Lasker de Investigación Médica Básica	2009
Premio Nobel de Fisiología o Medicina	2012

Conclusiones

El problema actual de los científicos que desean trabajar en el campo de las células madre y la medicina regenerativa, es desenmascarar el funcionamiento de las células pluripotentes y junto con ello desmentir las preocupaciones bioéticas de su manipulación. Es bien sabido que la medicina regenerativa discurre sobre una verdadera encrucijada moral.

Me considero afortunada por haber conocido a John Bertrand Gurdon en el evento organizado por la Universidad de Antioquia el IX Latin American Society for Developmental Biology Meeting 2017. Es inspirador conocer personas que creen que la ciencia es una profesión que aunque no enriquece monetariamente, no te convierte en multimillonario, sí enriquece espiritualmente, da ilusión, realmente permite generar un cambio en la vida de muchos, ya sea con el aumento en la esperanza de vida de personas con cáncer o simplemente mejorando el agua que bebemos. Ahora, es el momento de introducir métodos revolucionarios y modernos de enseñanza en nuestras universidades para formar investigadores y médicos que sean capaces de pensar, avivar el espíritu cien-

tífico. Gurdon me produce una gran inspiración, un modelo de perseverancia, humildad y trabajo duro. Animó a todos los estudiantes de esta facultad a viajar más allá de las guías de manejo médico y de vez en cuando darle la vuelta a la página y aventarse a los últimos avances de la biología molecular, quizás allí están las respuestas que necesitan nuestros pacientes.

Referencias

1. Investigación y Ciencia. Nobel de medicina 2012. [8 de octubre del 2012]. <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/nobel-de-medicina-2012>
2. Schneible A. Nobel Prize Winner Participates at Vatican Conference. April 12, 2013. <https://zenit.org/articles/nobel-prize-winner-participates-at-vatican-conference/>.
3. Nobelprize.org. Sir John B. Gurdon-Facts;2014. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon-bio.html.
4. Prize.org N. Sir John B. Gurdon-Biographical. 2014. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon-bio.html.
5. Williams R. Sir John Gurdon: Godfather of cloning. *J Cell Biol.* 2008;181(2):178-179. doi:10.1083/jcb.1812pi.
6. Maienschein J, Laubichler M. The Embryo Project. *J Hist Biol.* 43(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s10739-009-9204-1>.
7. Briggs BR, King TJ. Transplantation of Living Nuclei From Blastula. 1952;38(1951):455-463.
8. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature.* 1996;380(6569):64-66. doi:10.1038/380064a0.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024.
10. Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, et al. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature.* 2007;450(7169):497-502. doi:10.1038/nature06357.
11. Collins N. Sir John Gurdon, Nobel Prize Winner, was "too stupid" for science at school; 2012. <https://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/9594351/Sir-John-Gurdon-Nobel-Prize-winner-was-too-stupid-for-science-at-school.html>.
12. Covarrubias L. El Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2012 reconoce a la reprogramación genómica como la base de la medicina. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* 2013;56:55-59. <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v56n2/v56n2a9.pdf>.

RESPUESTA PACIENTE IMAGINARIO

Juan Sebastián Montealegre Claros

MD interno, XI semestre

Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

1. ¿Cuál es su impresión diagnóstica?

Es un paciente lactante menor previamente sano, con antecedente de noxa de contagio infeccioso reciente, cursando actualmente con clínica de un cuadro agudo respiratorio superior con posterior diseminación inferior. La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa aguda e inflamatoria del tracto respiratorio superior e inferior que resulta en la obstrucción de las vías aéreas pequeñas (bronquiolos).

Es más frecuente en el primer año de vida, cerca del 40% de los lactantes mayores de un año, son ingresados en el hospital debido a bronquiolitis con un promedio de estancia de 3,3 días. En el 79% de las muertes asociadas a esta patología (79%) ocurre en lactantes menores de un año, especialmente, en los primeros meses de vida, con una mayor incidencia países en vías de desarrollo como el nuestro.

2. ¿Cuáles podrían ser los diagnósticos diferenciales?

Los diagnósticos diferenciales varían por grupos etarios, la neumonía es el más frecuente; sin embargo, las manifestaciones de cardiopatías congénitas no diagnosticadas, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis quística, malformaciones de vía aérea, anillos vasculares y aspiración de cuerpos extraños pueden presentar sintomatología similar.

3. ¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes?

Cerca de un 50% a 80% los casos es por virus sincitial respiratorio (VSR), seguido por los rinovirus (A, B y C), parainfluenza (1, 2 y 3), coronavirus, adenovirus e influenza A y B.

4. ¿Considera usted necesario el uso de algún paraclínico para confirmar su sospecha clínica? ¿Cuál?

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) consideran que los médicos deben diagnosticar la bronquiolitis y determinar la severidad del cuadro, basados en la historia clínica y el examen físico, y no deben ordenar rutinariamente exámenes de laboratorio ni estudios radiológicos para el diagnóstico.

La radiografía de tórax está indicada solo en sospecha de complicaciones como atelectasias. El uso de panel viral es discutido dado que no todos los servicios de salud lo cuentan, los virus tamizados son pocos (a pesar de ser frecuentes) y se utiliza más para reconocer los agentes etiológicos durante los diferentes picos epidemiológicos, por lo que depende de cada institución prestadora de los servicios de salud.

5. ¿Cumple criterios de hospitalización este paciente?

Los criterios de hospitalización que plantea la SCP son:

- Paciente de cualquier edad con taquipnea o cualquier grado de dificultad respiratoria, evidenciado por la utilización de músculos accesorios.
- Edad menor de seis meses que rechace parcial o totalmente la vía oral.
- Historia de apnea o cianosis.
- Niño con cualquier grado de deshidratación.
- Paciente menor de dos meses, en quien no se encuentra la posibilidad de vigilancia y no puede asistir a control diario en los primeros días de la enfermedad.
- Enfermedad menos severa, pero en lactantes con condiciones que imprimen alto riesgo: cardiopatías severas, hipertensión pulmonar persistente, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Por lo tanto, el paciente presenta taquipnea con aumento del trabajo respiratorio, cianosis peribucal con desaturación, asociado a pobre tolerancia oral. Por lo que es necesario hospitalizarlo.

6. ¿Se presenta algún factor de riesgo para que este paciente tenga una mayor severidad en su enfermedad? ¿Cuál?

No, es un recién nacido previamente sano sin factores de riesgo que faciliten la progresión de la infección viral y la inestabilidad hemodinámica y respiratoria por la enfermedad.

Los factores de riesgo para bronquiolitis severa son: recién nacido prematuro, displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca congénita, enfermedades respiratorias crónicas, inmunodeficiencias primarias o secundarias, enfermedades neurológicas y metabólicas.

7. ¿Cuáles son sus objetivos terapéuticos?

En este paciente es necesario:

- Despejar la obstrucción de la vía aérea (superior e inferior).
- Suplementar la deuda de oxígeno.
- Disminuir el esfuerzo respiratorio.
- Corregir el grado de deshidratación actual, mejorando la tolerancia oral.
- Vigilar el patrón respiratorio y las constantes vitales.
- Seguimiento clínico para diagnóstico oportuno y tratamiento precoz de complicaciones.

8. Según la evidencia actual, ¿cuáles serían las mejores opciones terapéuticas que podría ofrecérselo a este lactante?

El tratamiento en la bronquiolitis es un tema supremamente controversial, razón por la cual existe una amplia diversidad de esquemas y prácticas clínicas. Desde la evidencia, la solución salina hipertónica solamente ha logrado disminuir un día en la estancia hospitalaria, mientras que las micronebulizaciones con adrenalina tienen mayor eficacia en el servicio de urgencia (según algunos estudios clínicos).

Sin embargo, el uso de terapia broncodilatadora, los glucocorticoides sistémicos o inhalados y la epinefrina nebulizada no están recomendados según la AAP, porque no han generado resultados comprometedores en los estudios clínicos. Al igual que la terapia antibiótica, dado que el riesgo de infección bacteriana sería es bajo.

Respecto al uso de oxígeno suplementario, no está indicado de rutina, solamente cuando existen saturaciones menores al 90% con su consecuente monitoreo con pulsioximetría. La indicación de terapia respiratoria es principalmente si presenta la atelectasia como complicación, por lo que no está indicada en todos los casos.

Finalmente, la hidratación y adecuada nutrición del lactante es necesaria para disminuir el trabajo respiratorio, la indicación del uso de la sonda nasogástrica o vía endovenosa depende de cada caso, tolerancia de vía oral y grado de deshidratación.

9. ¿Cuáles son las estrategias que mejor evidencia tienen en la prevención de esta patología?

La piedra angular de la prevención de la bronquiolitis sigue siendo impedir el contagio con los microorganismos causantes. La educación del personal de salud y las familias en una adecuada higiene de manos, junto con la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses han sido las intervenciones más eficaces.

10. ¿Considera que la patología de este paciente presenta diversidad de esquemas de tratamiento en nuestra práctica clínica actual?

¡Efectivamente así lo es! Y es esa la razón por la cual se decidió tomar este tema tan común y controversial, es necesario tener en cuenta la medicina basada en la evidencia para orientar nuestras conductas clínicas y ofrecerles a nuestros pacientes opciones diagnósticas y terapéuticas más eficaces que las empíricas y tradicionales, disminuyendo así, el uso innecesario de paraclínicos y medicamentos, concientizando a los padres de la importancia de las medidas de prevención, evitando el derroche de recursos en nuestro sistema de salud y promoviendo una cultura más saludable en los niños para evitar adultos enfermos.

FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS SOMETIDOS A PUBLICACIÓN EN SEMILLEROS MED

CERTIFICACIÓN DE AUTORES Y AUTORIZACIÓN A *SEMILLEROS MED* PARA EDITAR, PUBLICAR,
DISTRIBUIR COPIAS Y REPRODUCIR EN DIFERENTES MEDIOS EL MANUSCRITO TITULADO:

“ _____ ”

Nosotros identificados como aparece al lado de nuestro respectivo nombre:

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, *copiar/pegar*, 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 DOCTOR O DOCTORA, y quien se compromete a realizar las revisiones sugeridas por los evaluadores en un término máximo de 5 días.**

_____ QUIEN TIENE PLENO CONOCIMIENTO DEL MISMO Y
ACEPTAN SU CALIDAD DE AUTOR.

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 *SEMILLEROS 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 los derechos de publicación del mismo a *SEMILLEROS MED* o a su ente regulador *REVISTA MED*.

Nombre _____	Nombre _____
Número de celular _____	Número de celular _____
Nombre _____	Nombre _____
Número de celular _____	Número de celular _____
Nombre _____	Nombre _____
Número de celular _____	Número de celular _____



UNIVERSIDAD MILITAR
NUEVA GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Aprobación decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

PROGRAMA DE PREGRADO

I SEMESTRE

- BIOMÉDICA I
- MORFOLOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL I
- CÁTEDRA NEOGRANADINA
- ÉTICA Y BIOÉTICA I
- INSTRUCCIÓN MILITAR I

II SEMESTRE

- BIOMÉDICA II
- MORFOLOGÍA II
- MEDICINA SOCIAL II
- HUMANIDADES I
- ÉTICA Y BIOÉTICA II
- INSTRUCCIÓN MILITAR II

III SEMESTRE

- FISIOLOGÍA APLICADA Y DE LA INTEGRACIÓN
- NEUROCIENCIAS
- MEDICINA SOCIAL III
- HUMANIDADES II
- MEDICINA Y SALUD OPERACIONAL I

IV SEMESTRE

- INFECCIOSAS I
- PATOLOGÍA
- FARMACOLOGÍA I
- SEMILOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL IV
- MEDICINA Y SALUD OPERACIONAL II

V SEMESTRE

- INFECCIOSAS II
- FISIOPATOLOGÍA
- FARMACOLOGÍA II
- SEMILOGÍA II
- MEDICINA SOCIAL V

VI SEMESTRE

- ADULTO I
- PROFUNDIZACIÓN I

VII SEMESTRE

- ADULTO II
- PROFUNDIZACIÓN II

VIII SEMESTRE

- NIÑEZ INFANCIA Y ADOLESCENCIA
- PROFUNDIZACIÓN III

IX SEMESTRE

- SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA
- PROFUNDIZACIÓN IV

X SEMESTRE

- MEDICINA LEGAL
- ADULTO III Y MEDICINA FAMILIAR
- PROFUNDIZACIÓN V

XI SEMESTRE

- MEDICINA INTERNA
- CIRUGÍA GENERAL
- PEDIATRÍA
- GINECOBSTERICIA
- ROTACIONES CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS E INTERNADO

XII SEMESTRE

- ROTACIONES CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS E INTERNADO

*El estudiante debe presentar un examen de suficiencia de un segundo idioma como requisito para la graduación

Transversal 3ª No. 49 - 00 Bogotá, D.C., COLOMBIA

www.umng.edu.co

division.admisiones@unimilitar.edu.co

Teléfonos 6500000 Exts. 1132 - 1133 - 1134 - 1135