13(1)

Revista Semilleros Med

octubre 2019 • ISSN: 1909-9061

Universidad Militar Nueva Granada

Editorial Neogranadina

¦ Volumen 13(1) ¦ Enero-diciembre 2019 ¦ ISSN: 1909-9061 ¦

13(1) Revista Semilleros Med

Editorial Neogranadina

13(1) Revista
Semilleros Med

Volumen 13 (1) ¦ octubre 2019
ISSN: 1909-9061
© Vicerrectoría de Investigaciones
© Editorial Neogranadina

Universidad Militar Nueva Granada

Rector
BG (RA) Luis Fernando Puentes Torres

Vicerrector General
BG (RA) Alfonso Vaca Torres

Vicerrectora de Investigaciones
Dra. Martha Jeaneth Patiño Barragan

Vicerrectora Académica
Dra. Claudia Helena Forero Forero

Vicerrector Campus Nueva Granada
CR (RA) Gustavo Enrique Becerra Pacheco

Vicerrector Administrativo
MG (RA) Gustavo Adolfo Ocampo Nahar

Editor General - Editorial Neogranadina
Carlos Arturo Arias Sanabria

Facultad de Medicina

Decano
Dra. Eliana Patricia Ramirez Cano

Vicedecano
Dr. Iván Alberto Méndez

Directora Centro de Investigaciones
Dra. Sandra Liliana Rodríguez Martín

COORDINADORA DE EDICIÓN
Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Docente Ciencias Básicas Médicas

EDITORA
Laura Alejandra Roa Culma
Estudiante Facultad de Medicina

COEDITORA
Zaida Ximena Gloria Cristina Rojas Palomino
Estudiante Facultad de Medicina

COMITÉ EDITORIAL
Wilson Bautista Molano MD, PhD.
Jesús Alfredo Uribe Ardila, PhD.
Beatriz Pescador Vargas MSc.
Sandra Rodríguez Martin PhD.

ESTUDIANTES COMITÉ EDITORIAL
Juan David Infante Montoya
William Yesid Jiménez Albarracín
María Camila Lancheros
Miller Andrés Martinez Jimenez
Natalia Sánchez Santamaría
Zulma Alejandra Lozano Sánchez
Angie Sofía Sepulveda
Gustavo Adolfo Sánchez
Daniela Valentina Combariza
Silvia Julieth Calderon Amaya
Andrés Felipe David Ibarra
Miguel Camilo Duarte Villalba
Michael Steven Sánchez
Felipe García Duran
Daniel Valencia Nauffal
Elen Sofía Abril Gómez
Paula Andrea Noguera Chaparro
María Helena Mora
Karen Suarez
Angie Burgos
Diego Virguez Moreno

COMITÉ CIENTÍFICO

Iván A. Méndez Rodríguez MSc.
Vicedecano Facultad de Medicina

Jesús Alfredo Uribe Ardila, PhD.
Docente Ciencias Básicas Médicas

Diana P. Pachón Barinas, MSc
Docente Ciencias Básicas Médicas

Sandra Rodríguez Martín, PhD.
Docente Ciencias Básicas Médicas

Paul Rainer Gis, MD.
Egresado Facultad de Medicina

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

Omar Javier Calixto MD.
Egresado Facultad de Medicina

Hebert James Bernal Castro, MD.
Egresado Facultad de Medicina

Briyit Marcela García Rodríguez, MD.
Egresada Facultad de Medicina

CORRECCIÓN DE ESTILO

Omar Andrés Portilla

DIAGRAMACIÓN

Fredy Espitia

IMPRESIÓN

Xpress Estudio Gráfico y Digital S.A.S
Formato: 20,5 cm x 26,5 cm, papel libre de ácido
Tiraje: 80 ejemplares
Abril 2020

Reconocimiento *ad honorem*
A los estudiantes de la Facultad de Medicina, que colaboraron en la edición de la revista S*emilleros 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*
https://www.umng.edu.co/sedes/bogota/facultad-de-medicina-y-ciencias-de-la-salud/publicaciones

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Editorial Neogranadina
Sede Campus, Edificio de Posgrados, primer piso
Kilometro 2, vía Cajicá-Zipaquirá, costado oriental
PBX: 650 00 00 ext. 3092
www.umng.edu.co

Contenido

7-8 **Editorial**
Estudiantes Facultad de Medicina ¿Hacia donde vamos?
Beatriz Pescador Vargas, MSc.

9-14 **Guía para los autores**

ARTICULOS ORIGINALES

15-24 **Método de conservación de cadáveres adaptado de solución fijadora conservadora chilena, basado en procedimientos de ensayo y error**
Javier Fabricio Guillén ▪ Mary Alejandra Aponte ▪ Yeimy Valentina Bernal ▪ Yeimy Nicole Díaz ▪ Carol Stefanía Leguizamón ▪ Julián David Peña ▪ Juan Manuel Reyes ▪ Laura Paola Rincón ▪ Claudia Alejandra Rivera ▪ Diana Paola Romero

25-30 **Aspectos cronobiológicos en una población de estudiantes universitarios**
Laura Nohelia Díaz Rodríguez ▪ Esperanza Fajardo Bonilla

REPORTE DE CASOS

31-40 **Obstrucción intestinal y sepsis abdominal por hernia interna en un hospital de II nivel Estudio de caso**
Rubén Ernesto Caycedo Beltrán ▪ Paula Isabela Calderón Vaquiro ▪ Miguel Camilo Duarte Villalba ▪ Daniel Steven Perdomo Pachón ▪ Esteban Alejandro Salazar Morelo

41-48 **Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X**
María Alejandra Conde ▪ Oscar Hernández

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

49-54 **Modelos de simulación en la práctica clínica**
Daniel Alejandro Méndez Beltrán ▪ Oscar Rodrigo Méndez Beltrán ▪ Hans Fred García

55-64 **El dulce veneno: intolerancia hereditaria a la fructosa**
Felipe García Durán ▪ Juliana Gil Samper ▪ Alfredo Uribe Ardila ▪ Daniel Jesús Valencia Nauffal

65-72 ¿Alimentación adecuada? Leche materna frente a fórmulas infantiles
Elen Sofía Abril Gómez ▪ Carlos David Afanador Mojica ▪ Juan Pablo Cardona Muñoz ▪ Esperanza Fajardo Bonilla ▪ Natalia Pirabán Gálvez

73-84 Caracterización de las situaciones de diferimiento de la población donante de sangre de la UMNG. Periodo: febrero de 2016 – febrero de 2018
Laura Alejandra Roa Culma ▪ Sandra Liliana Rodríguez Martín

85-94 Diagnóstico temprano de la enterocolitis necrotizante, por medio de la proteína I-FABP y otros biomarcadores
Stephany Ramírez Ramírez ▪ Sandra Liliana Rodríguez Martín

95-104 Gelatina de Wharton: fuente de células madre y matriz extracelular
Orietta Beltrán ▪ María Camila Cuéllar

105-118 Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿cuál es la situación en Colombia?
Sandra Rodríguez ▪ Juan Sebastián Silva ▪ Leonardo Velasco ▪ Angie Zuluaga

ENTORNO

119 Paciente imaginario
laura Alejandra Roa Culma

120-124 hipoglicemia neonatal, un enfoque a través de los errores innatos del metabolismo
Alfredo Uribe Ardila, Ph. D.

125-127 Premio nobel
Virus oncogénicos como inspiración para un galardonado premio nobel
Zulma Alejandra Lozano Sánchez

128-129 Respuestas paciente imaginario
laura Alejandra Roa Culma

131-132 Formato de registro de artículos sometidos a publicación en Semilleros Med

Editorial

Estudiantes facultad de medicina ¿hacia donde vamos?

Beatriz Pescador Vargas, MSc.*

Son retos de la humanidad ser sólo una ante el sufrimiento y tendrá que navegar hacia un mismo rumbo.

TRISBEA

Desde el campo de desempeño laboral, los médicos que están formándose o los recién egresados son los médicos que ejercerán su profesión durante los próximos treinta o cuarenta años, tiempo durante el cual se enfrentarán a nuevas enfermedades, a pandemias donde la resiliencia será un factor muy importante para los médicos y la humanidad y por ende a cambio sociales y ambientales, políticos y económicos entre otros, además de los avances tecnológicos y científicos. Por tanto, deben tener todas las herramientas intelectuales necesarias para ser capaces de enfrentar estos retos y asimilar el cambio permanente, para proporcionar atención con alto nivel de conocimiento y humanismo al paciente. Pero esto no es suficiente, pues también es necesario que los estudiantes se concienticen y sensibilicen como personas pertenecientes a una sociedad global y que reconocen la interdependencia, porque con ello podemos fortalecer la colaboración en el presente y con miras a un futuro mejor. Así, la formación básica del médico debe garantizar el conocimiento adecuado de los siguientes aspectos:

Las ciencias en que la medicina se fundamenta; así como una buena comprensión de los métodos científicos, incluidos los principios de medida de las funciones biológicas, la evaluación de hechos probados científicamente y el análisis de datos.

La estructura, las funciones y el comportamiento de los seres humanos, sanos y enfermos; así como de las relaciones entre el estado de salud del ser humano y su entorno físico, social y ambiental.

Las materias y las prácticas clínicas que proporcionan una visión coherente de las enfermedades mentales y físicas, de la medicina en sus aspectos preventivo, diagnóstico y terapéutico, así como de la reproducción humana.

También corresponde a los médicos realizar actividades dirigidas a la promoción y conservación de la salud, a la prevención de las enfermedades y al diagnóstico, tratamiento, terapéutica y rehabilitación de los pacientes; así como el enjuiciamiento y pronóstico de los procesos que son objeto de su atención.

Los programas de medicina en el mundo implementan un contenido curricular básico común, lo cual garantiza la formación de un médico de calidad, cuyo conocimiento puede trascender las fronteras. De lo anterior, se desprende la importancia que, para la formación del médico, tiene el dominio de más de un idioma para lograr colaboración interinstitucional a nivel mundial.

Además, la responsabilidad que tiene el médico del futuro no es solamente la de su formación básica; en su formación integral debe adquirir capacidad de análisis, síntesis, organización,

* Docente Biomédica. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

planificación, comunicación oral y escrita, capacidad de gestión de la información, resolución de problemas y agilidad en la toma de decisiones. Así también, debe tener capacidad de trabajar en equipos interdisciplinares y en contexto internacional; a lo que se suma que debe tener habilidades en las relaciones interpersonales y sensibilidad hacia temas medioambientales.

Es obvio considerar el bien común, para lo cual es necesario un sujeto social colectivo, moral, con una sólida formación ética que lo haga consciente de su responsabilidad como médico, con identidad solidaria, liderazgo positivo, compromiso, capacidad de comunicación efectiva y razonamiento crítico y analítico. A ello, debe, asimismo, integrar de manera eficiente la ciencia y el humanismo de la medicina, enmarcados en un proceso de autoestudio.

La función social de la medicina incluye procurar el bienestar de la comunidad, abordar el cuidado de la salud en general para conservar la integridad física humana; velar por el entorno que rodea al hombre; prevenir las enfermedades o afrontarlas para vencerlas o mitigar el dolor y, en fin, tratar de mejorar y prolongar los patrones de vida digna.

Cuatro tecnologías avanzan a ritmo frenético: la inteligencia artificial, la computación, la biología molecular y los sensores que monitorizan nuestras funciones. Su convergencia es revolucionaria. Por ende, es necesario fomentar la innovación y el emprendimiento, acentuando la habilidad para involucrarse en un aprendizaje continuo, con planteamientos multidisciplinares a lo largo de la vida profesional.

La implementación y consolidación de las líneas de investigación, en las que participan docentes y estudiantes, construidas alrededor de temáticas relacionadas con las asignaturas, permiten procesos cognitivos superiores como es el análisis, la síntesis y la formulación de cuestionamientos e hipótesis. Estos aspectos conllevan a la articulación del conocimiento adquirido secuencialmente con lo aprendido en la práctica clínica y el abordaje de la enfermedad como un problema de ingeniería, para concluir con terapias más prometedoras y con su difusión en revistas científicas, congresos y seminarios.

La investigación científica continúa y el conocimiento se expande cotidianamente. Basta con ver las cerca de 6000 revistas científicas mensuales que presentan miles de novedades que deben incorporarse regularmente en la práctica médica. El conocimiento científico se sustenta en la investigación, la recopilación de datos a partir de experiencias científicas, procedimientos experimentales propios que, replicados bajo condiciones controladas, pueden ser comprendidos.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)
Editorial Neogranadina
enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 9 - 14

Guía para los autores

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

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

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

Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación, cumpliendo los siguientes requisitos: escrito a espacio sencillo, fuente Arial 10, 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 – Revista *Semilleros Med"* y una carta dirigida a la coordinadora de edición, donde se presenta el artículo y expresa el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores y entregarse en un sobre marcado.

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

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

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

1. Tipos de artículos

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

1.1 Artículo de investigación científica y tecnológica

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

1.2 Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación o temas de interés en medicina, donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de búsquedas actualizadas, publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. El documento final debe tener como mínimo 50 referencias actualizadas.

1.3 Reporte de caso

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

1.4 Artículo de reflexión

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

1.5 Cartas al editor

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

1.6 Galería de imágenes

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

2. Requisitos para el envío de manuscritos

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

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

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

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

3. Contenido estructural del artículo

3.1 Página del título – Primera página

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

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

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

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

3.2 Resumen y palabras clave

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

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Materiales y métodos

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

3.5 Resultados

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

3.6 Discusión y conclusiones

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

3.7 Agradecimientos y financiación

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

3.8 Referencias

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

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

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

(1)

(3,4)

(3,13,22-25)

Si en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se coloca después del nombre del autor; al tratarse de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos, seguido de la abreviatura "col." y su número de referencia.

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

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

4. Esquema para las referencias

4.1 Artículos de revistas

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

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

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

4.2 Libros y monografías

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

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

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

4.3 Capítulo de libro

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

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

4.4 Organización como autor

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

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

4.5 Actas de congresos

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

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

4.6 Monografía en Internet

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Parte de una página de un sitio o sede web

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

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

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

4.9 Base de datos en Internet

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

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

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

5. Ilustraciones (figuras)

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

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

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

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

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

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

Ejemplo:

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

6. Tablas

Las tablas deben enumerarse consecutivamente en el orden de su primera mención en el texto. Además, debe asignarse un breve título a cada una, en la parte superior de cada tabla. Las explicaciones precisas se ponen en notas a pie de página, no en la cabecera de la tabla. Para las notas al pie, deben utilizarse asteriscos, los cuales deben ir debajo de la leyenda.

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

Ejemplo:

Tabla 1. *Clasificación de las especies de Leishmania*

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

7. Consideraciones generales

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

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

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

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

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

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

Información

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

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 15 - 24

CC BY NC ND

Método de conservación de cadáveres adaptado de solución fijadora conservadora chilena, basado en procedimientos de ensayo y error

Javier Fabricio Guillén[a] ■ Mary Alejandra Aponte[b] ■ Yeimy Valentina Bernal[b] ■ Yeimy Nicole Díaz[b] ■ Carol Stefanía Leguizamón[b] ■ Julián David Peña[b] ■ Juan Manuel Reyes[b] ■ Laura Paola Rincón[b] ■ Claudia Alejandra Rivera[b] ■ Diana Paola Romero[b]

Resumen: El presente trabajo se realizó con la finalidad de determinar los componentes más efectivos para la conservación de cadáveres y especímenes; asimismo las ventajas para los estudiantes, profesionales y el personal, quienes manipulan y usan estas estructuras. Tomando como base la solución fijadora conservadora chilena, se desarrollaron estudios para determinar componentes y concentraciones exactos que permitieron formular una solución innovadora que obtuvo múltiples beneficios en cuanto a la relación costo-efectividad. Esta solución permite mantener las propiedades físicas de las estructuras, al tiempo que impide la proliferación bacteriana.

Palabras clave: emersión; formaldehído; inyección; nitrato de potasio; solución chilena.

Fecha de recepción: 9 de Febrero de 2019 **Fecha de aprobación:** 2 de mayo de 2019

Cómo citar: Guillén, J. F., Aponte, M. A., Bernal, Y. V., Díaz, Y. N., Leguizamón, C. E., Peña, J. D., Reyes, J. M., Rincón, L. P., Rivera, C. A., y Romero, D. P. (2019). Método de conservación de cadáveres adaptado de solución fijadora conservadora chilena, basado en procedimientos de ensayo y error, *Semilleros Med, 13*(1), 15-24

a MD. MSc. Docente Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

b Estudiantes de II semestre de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Julián David Peña: u0402061@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Corpse conservation method adapted from the Chilean conservative fixative solution, based on trial and errors procedure

Abstract: This work was carried out in order to determine the most effective componets for conservation of corpses and specimens; as well as the advantages for students, professionals and staff, handling and using these structures. Based on the Chilean conservative fixative solution, studies were carried out to determine exact components and concentrations that allowed the formulation of an innovative solution that obtained multiple benefits in cost-effectiveness. This solution allows to maintain the structures' physical properties, while preventing bacterial proliferation.

Keywords: emersion; formaldehyde; injection; potassium nitrate; Chilean solution

Introducción

El presente artículo da a conocer el proceso y los resultados de someter al cadáver masculino 2756 a una solución innovadora, basada en la solución fijadora conservadora chilena (SFCCh). Asimismo, se informan los resultados de la posterior identificación de microorganismos presentes en él. Se trata de un cuerpo de 2016, que permaneció seis (6) días en la morgue y, posteriormente, fue trasladado a las instalaciones del anfiteatro de la Universidad Militar Nueva Granada (UNMNG), donde se mantuvo en congelación durante dos (2) años.

A partir de experimentos realizados con piezas anatómicas, se determinó la solución adecuada para aplicar en el cadáver, tanto en inyección como en inmersión. Se buscaba formular una solución de inyección e inmersión que cumpliera con las expectativas de fijación y conservación cadavérica, por medio de bases teóricas de la SFCCh, usándola en muestras orgánicas de tejido y en un cadáver. Asimismo, se buscaba tomar muestras orgánicas para fijación, por medio de la variación de concentraciones de compuestos químicos propios de la conservación de cadáveres para determinar sus efectos en cuestión de plasticidad, color y olor.

También, se buscó aplicar una solución de inmersión y fijación en un cadáver, por medio de bases teóricas SFCCh, para evaluar la conservación de plasticidad y color, además del olor, y evaluar el contenido bacteriano de la solución de inmersión y fijación por medio de la toma de muestras y análisis posterior *in vitro,* para determinar los efectos inhibitorios de los compuestos químicos usados.

Materiales y métodos

El trabajo de investigación de morfología se realizó sobre el espécimen número 2756, de género masculino, ofrecido por personal administrativo del anfiteatro de la UMNG, procedente del Hospital de Meissen, Bogotá, Colombia. Se utilizaron materiales como mesas de disección, equipo de disección, cámara fotográfica, riñón de vaca, extremidad de cerdo, corazones de pollo, equipo de bioseguridad, máquina inyectora para preservar cuerpos vía arterial, hilo de sutura, cubierta de plástico negro, compresas, envases plásticos con tapa de diversos tamaños, jabón líquido, agujas, tinte artificial (anilina rojo cochinilla), reactivos de la solución fijadora conservadora chilena, envase hermético y frascos para muestra de orina. También se utilizó agar sangre y agar MacConkey para evidenciar presencia bacteriana.

Después de una búsqueda de información sobre métodos de conservación de cadáveres, encontramos una solución de fijación y conservación acorde con nuestro objetivo, pues además de brindar tales características, tiene un componente adicional con respecto a los métodos usados por la UMNG, el nitrato de potasio, el cual conserva el color del cadáver (teniendo en cuenta que este no había sido fijado con compuestos químicos previamente).

Para el desarrollo del proyecto se decidió implementar la SFCCh, cuyos componentes se muestran en la tabla 1. Según Franco (1), esta solución cumple con las exigencias requeridas para conservación de especímenes anatómicos; es fijadora porque detiene el proceso natural de putrefacción y es conservadora porque mantiene las condiciones de fijación a través del tiempo.

Adicionalmente, se realizó un ensayo con diez corazones de pollo (muestras) con el fin de observar sus características anatómicas y cambios al final de una semana de inmersión en una solución con diferentes concentraciones de sus componentes, en diez frascos de muestra de orina. Las concentraciones usadas se especifican en la tabla 3. Se realizaron comparaciones con diferentes concentraciones de algunos elementos químicos, que componen las soluciones, por ejemplo el agua, la glicerina, el formaldehido, el etanol, la solución salina y el nitrato de potasio. No se encontraron variaciones de las propiedades particulares de la solución fijadora conservadora chilena.

El 3 de octubre del 2017, se realizó una mezcla para aplicar la solución al proyecto. Se hicieron ensayos en una extremidad de cerdo (8,0 kg), para determinar la interacción de la mezcla con estructuras como músculos, tendones, piel, ligamentos y tejido adiposo, etc. La extremidad había sido congelada previamente y sometida a un cambio de temperatura para acelerar su descongelamiento. Se experimentó también con un riñón de vaca (730 g), para observar la alteración de un órgano en contacto con la solución.

Tabla 3. Cantidades de cada muestra de inmersión para aplicar en corazones de pollo

Corazón (muestra)	Agua	Glicerina	Formaldehído	Etanol	NaCl	Nitrato de potasio
1	58 %	16 %	2 %	24 %	1,8 g	1,44 g
2	68,5 %	11 %	1,5 %	19 %	1,8 g	1,44 g
3	79 %	6 %	1 %	14 %	0,2 g	0,1 g
4	79 %	6 %	1 %	14 %	0,5 g	0,4 g
5	48 %	16 %	2 %	34 %	0,2 g	0,1 g
6	68 %	16 %	2 %	14 %	0,5 g	0,4 g
7	38 %	36 %	2 %	24 %	0,2 g	0,1 g
8	68 %	6 %	2 %	24 %	0,5 g	0,4 g
9	57 %	16 %	3 %	24 %	0,2 g	0,1 g
10	59 %	16 %	1 %	24 %	0,5 g	0,4 g

Tabla 1. Componentes de la SFCCh

Componente	Función principal	Concentración
Cloruro de sodio	Tiene propiedades preservantes	1,5 kg / 6 litros de agua
Nitrato de sodio o potasio	Conserva los colores	1,2 kg / 6 litros de agua
Glicerina	Inhibe los cambios enzimáticos; preserva, ablanda	4 litros
Alcohol etílico	Deshidrata y degrada la grasa	6 litros
Cloruro de benzalconio	Es esporicida en altas concentraciones	2 litros, concentrado
Formaldehído	Es desinfectante y conservante de muestras biológicas frescas	5,0 % (0,5 litros)
Esencia de eucalipto	Neutraliza el olor irritante del formaldehído	0,5 litros

Fuente: Franco Castillo JC. Restauración de piezas anatómicas humanas: Universidad Nacional de Colombia; 2014. (1).

La composición de la solución utilizada puede observarse en la tabla 2. Las proporciones usadas varían con respecto a la solución chilena.

Tanto el riñón de vaca como la extremidad de cerdo fueron introducidos completamente en la solución y, una vez llevada a cabo la inmersión, las piezas y la solución fueron depositadas en un recipiente hermético.

Características iniciales del riñón: plasticidad, color rojo oscuro intenso, olor normal, color blanco en la pelvis y los cálices renales.

Tabla 2. Composición solución utilizada

Componente	Concentración
Nitrato de potasio	700 gramos
Etanol	6 litros
Formaldehído	0,5 litros
Agua	6 litros
Glicerina	340 ml
NaCl	50 gramos

Características iniciales de la extremidad de cerdo: movimiento de las articulaciones, olor normal, piel que conservaba su plasticidad, semicongelada.

Resultados

La extremidad de cerdo presentó características como piel fría y dura, con una coloración normal. El riñón, por su parte, presentó un cambio de color (oscureció); además, disminuyó su nivel de plasticidad, pero sin llegar a la rigidez. La solución, por último, adquirió color, producto de la sangre presente en el riñón y la extremidad.

Resultados del análisis del día 14 después de la inmersión (17 de octubre de 2017)

La extremidad de cerdo presentó características como piel fría y dura, sin putrefacción. No había sido transformada por la solución puesto que la piel gruesa fue la única que logró sumergirse. No se manifestó mal olor, porque se redujeron los gases arteriales, lo que ocasionó un realce del color. Una vez retirada la piel de la extremidad de cerdo para analizar las características del músculo y las estructuras adyacentes, pudieron observarse músculos con iguales propiedades al día uno.

En las observaciones del riñón, se evidenció color, nivel de maleabilidad y rigidez constantes, en comparación con el día uno. Se seccionó el riñón en corte coronal y se observó que, en el plano más profundo, tenía regiones que no habían tenido contacto con la solución y, en consecuencia, no habían sufrido transformación. A pesar de ello, estas regiones no se degradaron. A partir de estos resultados, se concluyó que era necesario realizar un proceso de inyección y no solamente la inmersión.

Solución fijadora conservadora chilena, adaptada para aplicar en el cadáver estudiado

Una vez analizados los resultados de los experimentos descritos y comparados la conservación obtenida con los tres experimentos, se decidió adaptar la SFCh, con las concentraciones que se consideraron pertinentes en el experimento realizado con los corazones de pollo.

Asi pues, se decidió realizar la inmersión del cadáver en la solución propuesta como solución fijadora conservadora chilena adaptada, por encontrar un resultado favorable frente a la preservación de conservación de piezas biológicas que se experimentaron.

El cadáver destinado para el estudio estuvo en servicio de morgue del hospital durante 6 días después de su muerte. De allí, fue trasladado a la Facultad de Medicina de la UMNG, donde se continuó el protocolo de conservación, en caso de que sus familiares se presentaran. Así, se realizó la fijación por método físico de congelación (duró 2 años a temperatura de -40 °C y fue descongelado durante tres días).

Ahora bien, se entiende por fijación de un tejido orgánico la detención de los procesos naturales de putrefacción, mediante métodos físicos, como el calor, la desecación y congelación, o químicos, de los cuales existen, por un lado, los simples, con alcohol, formalina o ácido acético, entre otros; o, por otro, mezclas que incluyen soluciones conservantes (2).

Se procedió a lavar el cadáver y hacer un masaje muscular, para prevenir coágulos que obstruyeran los vasos sanguíneos, por los cuales fluyó la solución de inyección y, de esta forma, se impregnó en cada uno de los tejidos. Realizando este procedimiento, se hizo una disección a nivel del cuello para acceder a la vena yugular interna y a la carótida común derecha, atravesando piel, tejido celular subcutáneo, fascia superficial, músculos, vaina carotídea y pared vascular con el fin de hacer la inyección de la solución. El líquido se inyectó en la arteria carótida común derecha y generó la salida de sangre por la vena yugular interna derecha, hasta que solo salió líquido. Este procedimiento se realizó con una máquina inyectora para preservar cuerpos, por vía arterial.

La solución se preparó de la siguiente manera: se agregó cloruro de sodio al agua y se mezcló para disolverlo. Esta solución se diluyó, posteriormente, con glicerina. Aparte, se preparó una solución de nitrato de potasio y agua, la cual se agregó a la solución total. Finalmente, se agregó el alcohol etílico, el formaldehído y la esencia con el olor a

canela (seleccionado). Todo se hizo de acuerdo con las concentraciones determinadas previamente. El método de preparación fue tomado de Ortega Orozco (2). La tabla 4 muestra los componentes empleados y la función y concentración de la sustancia a la que fue sometido el cadáver.

Tabla 4. Químicos, función y cantidad para el procedimiento de preservación de cadáveres

Componente	Función	Inyección (%)	Inmersión (%)
Glicerina	Inhibir los cambios enzimáticos, preservar, ablandar	0,8 l (16 %)	13,35 l (6 %)
Formol	Deshidratar y degradar la grasa	0,1 l (2 %)	2,23 l (1 %)
Etanol	Es desinfectante y conservante de muestras biológicas	1,2 (24 %)	31,15 l (14 %)
Agua	Dar volumen	2,9 l (58 %)	175,33 l (78 %)
Esencia de canela	Neutralizar el olor irritante del formaldehído	0 l (0 %)	0,45 l (0,22 %)
Total		5 (100 %)	222,5 l (100 %)
Sal	Tiene propiedades preservantes	0,30 kg	4,00 kg
Nitrato de potasio	Conservar los colores	0,24 kg	3,00 kg

Tomado de Franco Castillo JC. Restauración de piezas anatómicas humanas: Universidad Nacional de Colombia; 2014. (1).

Se aplicaron 5 litros de solución a la inyección, hasta corroborar la entrada del líquido, y, por último, para la inmersión se agregaron en el tanque de preservación 222,5 litros de solución. Tras determinar que podría haber una posible contaminación con materia fecal, se decidió realizar nuevamente la solución de inmersión, con las mismas concentraciones que en la primera inmersión. Para ello, se hizo nuevamente un lavado del cadáver, esta vez con un lavado intestinal.

Además de la revisión de las características físicas, la identificación de microorganismos en el cadáver es de vital importancia, para demostrar que la solución utilizada inhibe la proliferación de organismos que promueven la descomposición. Por ello, se tomaron muestras para análisis. Se usaron mecheros de alcohol alrededor del cadáver para generar un ambiente estéril. Luego, se realizó el raspado del tejido con hisopos previamente esterilizados y humedecidos con tioglicolato; posteriormente, se sembró en el agar correspondiente con la técnica de agotamiento, de acuerdo con la tabla 5.

Tabla 5. Agentes patógenos susceptibles de crecer en el ambiente del cadáver

Agente patógeno	Clasificación	Hábitat	Agar	Alimento
Staphyloccus aureus	Bacteria Gram positiva	Medios acuosos (solución de inmersión)	Agar sangre	Lípidos, proteínas
Staphyloccus epidermis	Bacteria Gram positiva	Narinas	Agar sangre	Lípidos, proteínas
Pseudomona aeruginosa	Bacteria Gram negativa	Células epiteliales (quemaduras, sitio anatómico, pecho del cadáver)	Agar MacConkey	Lípidos, proteínas
Haemophilus ducreyi	Bacteria Gram negativa	Ulceras cutáneas (pierna derecha del cadáver)	Agar sangre	Factor X

Resultados

Pudo observarse la eficacia de la solución a partir de las características del cadáver, posteriores a la inmersión, medidas a partir de parámetros de conservación que incluyen durabilidad y mantenimiento del cuerpo. El movimiento de las articulaciones y la plasticidad, disminuyeron poco con respecto a su estado inicial, el olor penetrante del formaldehído y su toxicidad que afecta la salud no solo de los estudiantes y doctores sino también de los asistentes del laboratorio de anatomía disminuyó, cuando se utilizó en menos concentración. Se presentó cambio de color debido a la reacción del formaldehído con el oxígeno del ambiente. Sin embargo, este cambio fue leve, lo que determina el funcionamiento del nitrato de potasio como conservador de color, la textura del cuerpo también logró preservarse. Además, el cuerpo no presentó putrefacción.

Se determinó que las características del cadáver siguieron siendo similares a las iniciales y el cuerpo mantuvo también su integridad. Esto indica que la solución propuesta permitió la conservación de las propiedades físicas del objeto de estudio, por lo que se concluyó que la solución utilizada resultó efectiva.

Asimismo, una vez realizados los cultivos, no se evidenció crecimiento bacteriano visible en los agares, los cuales no presentaron cambios de color ni presencia de poblaciones bacterianas, como se puede apreciar en la figura 1.

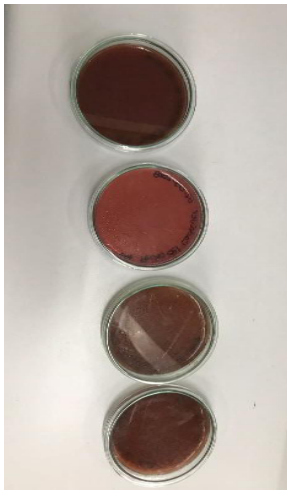


Figura 1. Medios de cultivo utilizados para determinación de presencia bacteriana.

Discusión

Según el análisis realizado en cuanto a calidad y costo-efectividad para la preservación del cadáver, se determinó que tanto la solución 1 como la 4 presentaban las mejores características con respecto a la movilidad, color y facilidad para la disección, evidenciado por una mayor maleabilidad a la hora de retirar los tejidos y vasos alrededor del corazón. La solución 1 corresponde a la solución chilena que, en comparación con la solución 4, presenta mayores concentraciones de nitrato de potasio; sin embargo, a pesar de disminuir las concentraciones de la solución 4 la conservación cadavérica se llevó a cabo con la misma efectividad.

Se concluye, entonces, que por razones de costo-efectividad para la UMNG y, teniendo en cuenta que la calidad de la preservación del cadáver fue la misma, era conveniente utilizar la solución 1 para la inyección y la solución 4 para la inmersión, puesto que esta última implica mayor cantidad de solución, lo que implica un aumento significativo de costos.

El reconocimiento de microorganismos presentes en el cadáver es un factor relevante en las soluciones que tienen el objetivo de conservar las piezas anatómicas para su uso en diferentes espacios académicos y de exhibición. Una manera de identificarlos es con la técnica de tinción de Gram, pues es una herramienta que separa las bacterias en Gram positivas de las Gram negativas. En cuanto a la identificación macroscópica, pueden dividirse de acuerdo con su morfología y hemólisis, de acuerdo con Fernández y sus colaboradores (4).

El medio de cultivo utilizado para *Staphyloccus aureus*, *Staphyloccus epidermis* y *Haemophilus ducreyi* (bacterias frecuentes en cadáveres) es el agar sangre, que permite el crecimiento de muchas bacterias exigentes, las cuales pueden diferenciarse según su capacidad de producir hemolisinas (proteínas que lisan los glóbulos rojos). La hemólisis aparece como una zona clara alrededor de la colonia (hemólisis beta) o como un halo verdoso o pardo alrededor de la colonia (hemólisis alfa). El aporte de caseína y peptonas de soja al agar de Tripticasa-soja hace el medio muy nutritivo, por el suministro de nitrógeno orgánico, particularmente

aminoácidos y péptidos de cadena más larga. La presencia de estas peptonas en el medio permite el cultivo de una gran variedad de gérmenes aerobios y anaerobios que crecen rápidamente (5).

Por otro lado, el medio de cultivo más adecuado para *Pseudomona aeruginosa* es el agar McConkey; ya que este género de bacterias es muy versátil nutritivamente y algunas especies pueden utilizar carbohidratos, alcoholes y aminoácidos como fuente de carbono. Crecen en este tipo de agar como no fermentadoras de lactosa, pues poseen un metabolismo aerobio estricto, con el oxígeno como aceptor final de electrones, algunas pueden crecer lentamente en condiciones anaerobias, utilizando el nitrato o la arginina, componentes del agar McConkey (6).

Al momento de evaluar la efectividad de la solución, puede utilizarse mayor número de muestras, con el fin de aumentar el tiempo en que el cadáver se deja fuera de la solución de inmersión. Esto es importante porque es así como un cuerpo va a conservarse en el laboratorio de morfología, pues en este entorno pueden llegar a presentarse diversos agentes patógenos que, si bien no influyen en los otros cuerpos por la cantidad de formaldehído, si puede influir en otras muestras. Sin embargo, en la actualidad esta solución se ha visto favorable en su ambiente, lo que demuestra que los químicos usados a ciertas medidas pueden llegar a ser igual de efectivos que el uso neto de formaldehído.

Asimismo, se evidenció que no hubo crecimiento bacteriano en ningún medio de cultivo (figura 1). En las muestras bacterianas, se evidenció que una menor cantidad de formaldehído, con otros componentes, fue factible para la preservación del cadáver. Además, debe tenerse en cuenta que también se aplicó cloruro de sodio a la solución, lo que mejoró el efecto preservante.

Hasta la fecha, el cuerpo se ha mantenido en cuestión de plasticidad, lo cual es un aspecto favorable a la hora de estudiar anatomía en estos cuerpos. Aun así, se considera importante realizar un mayor número de toma de muestras en diferentes tejidos, así como en distintos entornos, tales como: el cuerpo en condiciones de temperatura ambiente durante una semana, pues en este medio cambian los factores intrínsecos del cuerpo en su descomposición natural. Asimismo, es conveniente realizar una muestra del fondo de la piscina, ya que presentaba un precipitado que, por cuestiones de tiempo, no pudo evaluarse, ni analizar su origen o la presencia de muestras bacterianas de interés.

Conclusiones

El método de conservación usado actualmente por la UMNG, basado en el uso de formaldehído, constituye un riesgo para todos los que manipulan las piezas en el anfiteatro, ya que el formol, además de su acción irritante y sensibilizante, está clasificado como sustancia cancerígena por la International Agency for Research on Cancer [IARC] (7). Por esta razón, se investigó e indagó sobre distintos métodos de conservación cadavérica que usaran formol en bajas concentraciones, a fin de poder modificar el método de acuerdo con las necesidades. A partir de esta pesquisa, se obtuvo como resultado una técnica de conservación donde el uso de formaldehído no supera el 2,0 % del total de la solución. En consecuencia, disminuye el contacto de este químico con las personas que manejan las piezas, lo que, a su vez, implica una disminución del riesgo potencial para la salud por la exposición a esta sustancia.

Como se sabe, el uso excesivo de formaldehído endurece las articulaciones o limita su movimiento, a la vez que disminuye la plasticidad del tejido. Por tanto, la solución que se desarrolló con base en la SFCCh fue efectiva, ya que ayudó a mantener la plasticidad y el movimiento de las articulaciones, además de haber provisto un mejor aspecto del cuerpo, lo que revela grandes diferencias con respecto al uso de formol. En cuanto al tono de los tejidos, se evidenció un cambio de color moderado con el paso del tiempo; sin embargo, todavía mantiene la buena presentación de la pieza.

Por último, se demostró que no hubo crecimiento bacteriano, lo que se traduce en que la solución modificada es capaz de inhibir en gran medida la proliferación de bacterias y hongos. Sin embargo, cabe la posibilidad de que la toma de muestras se realizara demasiado pronto.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Franco Castillo JC. Restauración de piezas anatómicas humanas. Universidad Nacional de Colombia. 2013 [Internet] [Maestría]. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2014 [citado el 4 de diciembre de 2019]. Disponible en http://bdigital.unal.edu.co/44115/
2. Ortega Orozco LA. Recuperación restauración de componentes anatómicos humanos extremidades superiores [Internet] [Maestría]. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2014 [citado el 5 de diciembre de 2019]. Disponible en http://bdigital.unal.edu.co/44114/
3. Microbitos G. Pseudomonas aeruginosa, P. putida, P. fluorescens; Morfología, medios de cultivo, enfermedades y más. [Internet]. microbitos blog. 2015 [citado el 5 de diciembre de 2019]. Disponible en http://microbitosblog.com/2015/04/28/pseudomonas-aeruginosa-p-putida-p-fluorescens-morfologia-medios-de-cultivo-enfermedades-y-mas/
4. Bou G, Fernández-Olmos A, García C, Sáez-Nieto JA, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(8):601-8.
5. Villegas de Merino N, Rodríguez M, Castro C, Arias N, Esguerra R. Medicina del laboratorio: Revisión y actualización. Medellín: Amolca; 2015.
6 Ruiz Martínez L. "Pseudomonas aeruginosa": Aportación al conocimiento de su estructura y al de los mecanismos que contribuyen a su resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Universitat de Barcelona; 2007 [citado el 5 de diciembre de 2019]. Disponible en http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/42532
7. Asociación de Médicos y Titulados Superiores de Madrid. El riesgo químico durante el trabajo en el sector sanitario. ¿De qué estamos hablando? [Internet]. Amyts. 2014 [citado el 5 de diciembre de 2019]. Disponible en https://amyts.es/salud-laboral-el-riesgo-quimico-durante-el-trabajo-en-el-sector-sanitario-de-que-estamos-hablando/

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 25 - 30

CC BY NC ND

Aspectos cronobiológicos en una población de estudiantes universitarios

Laura Nohelia Díaz Rodríguez[a] ■ Esperanza Fajardo Bonilla[b]

Resumen: *Introducción:* el ámbito universitario genera cambios en el estilo de vida, que influyen en la alimentación, el sueño y la actividad física. Se reduce el tiempo para la alimentación, el descanso y el sueño, lo que afecta la selección de alimentos e influye en el estado físico y mental de los estudiantes. Cuanto mayor el estrés académico, mayor es el desequilibrio en la alimentación, el tiempo y la calidad del sueño. Objetivo: identificar los hábitos de alimentación y sueño en estudiantes de tercer semestre de la Facultad de Medicina de la UMNG, durante el primer semestre académico de 2018. Materiales y métodos: estudio descriptivo transversal con participación voluntaria de 37 estudiantes (18-21 años). Se analizaron hábitos de alimentación y de sueño a través de un cuestionario autoaplicado. Resultados: los estudiantes reportaron tener en promedio 4 comidas al día y 5 horas de sueño, en el tiempo regular de estudio. Durante la época de exámenes, el 29,7 % refirió no desayunar y el 43 %, no almorzar. En vacaciones las horas de sueño alcanzan 8-9 horas. Conclusiones: evadir/saltar comidas y dormir pocas horas se incrementa en época de pruebas académicas. Es necesario generar estrategias para orientar a los estudiantes a mejorar sus hábitos de alimentación, sueño y descanso para potenciar la memoria y el rendimiento cerebral.

Palabras clave: cronobiología; hábitos alimenticios; sueño; estado nutricional.

Fecha de recepción: 30 de enero de 2019 **Fecha de aprobación:** 2 de mayo de 2019

Cómo citar: Díaz Rodríguez, L. N., y Fajardo Bonilla, E. (2019). Aspectos cronobiológicos en una población de estudiantes universitarior, *Semilleros Med, 13*(1), 25-30

a Estudiante de IV semestre de Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

b Docente Asociada. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Laura Nohelia Díaz Rodríguez: u0402043@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS IN A UNIVERSITY STUDENTS' POPULATION

Abstract: *Introduction:* the university environment generates changes in the lifestyle affecting the population's diet, sleep, and physical activity. The time to eat, rest and sleep is reduced, which affects food choices and influences the physical and mental state of students. The higher the academic stress, the higher the imbalances in the diet, and in the time and quality of sleep. Objective: to identify eating and sleep habits in third semester students of the UMNG School of Medicine, during the first academic semester of 2018. Materials and methods: cross-sectional descriptive study with voluntary participation of 37 students (18-21 years old). Eating and sleeping habits were analyzed through a self-questionnaire. Results: students reported having an average of 4 meals a day and 5 hours of sleep, in the regular studying time. During the exam weeks, 29.7% reported not having breakfast and 43% not having lunch. In vacation time the sleep hours reach 8-9 hours. Conclusions: avoiding/skipping meals and sleeping fewer hours increases during academic testing. It is necessary to generate strategies to guide students to improve their eating, sleeping and resting habits to enhance memory and brain performance.

Keywords: chronobiology; eating habits; sleep; nutritional status

Introducción

La cronobiología es la encargada de estudiar los ritmos biológicos, los cuales dependen de las necesidades del organismo para mantener las funciones vitales del cuerpo y se correlacionan con factores ambientales, físicos y emocionales, que aportan de forma positiva o negativa a los hábitos de alimentación y sueño, pues contribuyen a modificar el estado fisiológico del individuo (1).

La alimentación en la población juvenil y, específicamente, en los universitarios ha cambiado desde la década de 1990 hasta la actualidad, debido a la adopción de hábitos alimenticios incorrectos tales como aumentar el consumo de comidas rápidas, azúcar, grasa y sodio o bien por omitir comidas en ciertos horarios, lo que impide tener una dieta saludable (2). La alimentación equivocada asociada a la carga académica lleva a optar por consumir alimentos procesados con grasa, exceso de carbohidratos o bebidas energizantes y a reducir la cantidad de comidas al día. En conjunto, estas rutinas conllevan a tener un estado físico desfavorable para las actividades diarias.

En los estudiantes de medicina, las horas de sueño se ven reducidas por la carga académica. A esto, se suma que la mayoría opta por bebidas que prolongan la vigilia, lo que implica alteraciones del patrón de sueño; además, modificar los hábitos alimenticios conlleva a un deterioro en el estado anímico y cambios en el ritmo biológico (3).

De igual modo, la alteración en los ritmos circadianos puede llevar a perturbaciones en el sueño por la disfunción del ciclo circadiano, el cual reconoce fenómenos de sueño y vigilia. Esta disfunción, a su vez, se asocia con trastornos referentes a los procesos de alimentación que dependen de elementos ambientales, sicológicos, biológicos, emocionales (principalmente, estrés) e irregularidad en la ingesta de alimentos. Todo ello conlleva a un sueño desequilibrado y el deterioro del estado de alerta (4,5).

De igual manera, en el medio laboral, las jornadas de trabajo (especialmente nocturnas) implican cambios en el estado de salud, por ejemplo, variación en la concentración de leptina (hormona encargada de controlar el apetito) o de la insulina (hormona hipoglucemiante), aspectos que pueden incrementar el riesgo de obesidad, sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, alteraciones en patrón del sueño y desórdenes gastrointestinales (5).

Los anteriores aspectos motivaron la realización de este trabajo, con el fin de identificar los factores relacionados con los hábitos alimenticios y de sueño en estudiantes de tercer semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG), durante el primer semestre académico de 2018.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. Se aplicó un cuestionario validado a 37 estudiantes (n=37), cuyas edades promediaban los 19 años, matriculados en tercer semestre de la Facultad de Medicina de la UMNG. El cuestionario se aplicó previo consentimiento informado y firmado por los participantes. El cuestionario incluyó, inicialmente, aspectos sobre alimentación, como la cantidad de comidas, tipo de alimentos consumidos diariamente y cambios presentados en época de parciales. La segunda parte hizo referencia a los hábitos de sueño, haciendo un paralelo entre el período académico y la época de vacaciones. Los datos fueron organizados en una hoja de cálculo de Excel y analizados mediante estadística descriptiva, utilizando el programa SPSS (versión 24).

Resultados

El 38 % de los estudiantes reportó consumir cuatro comidas al día; 32 %, cinco comidas; el 27 %, tres comidas y el 3 %, dos comidas al día. En promedio de consumo en el grupo fue de 4 comidas al día, representadas en las comidas principales y en colaciones en época regular del semestre académico.

El 13,5 % (5 personas) del grupo refirió no acostumbrar el desayuno y la mayoría refiere desayunar con algo rápido (generalmente café con leche y pan o galletas). El 40 % (15 estudiantes) reportó incluir fruta en el desayuno.

Más del 95 % de la población consume almuerzo en este período, mientras el 5,4 % no cena. Durante la época de exámenes el 29,7 % (11 personas) refirió no desayunar y el 43 % (16 personas) no

almorzar. Con respecto a la cena, no hubo cambios significativos: 2,7 % prefiere no cenar, para ganar tiempo (figura 1).

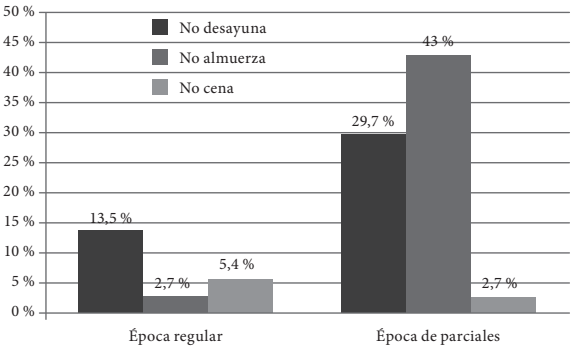


Figura 1. Hábitos de alimentación de los estudiantes en las diferentes épocas del semestre académico.

Además, se observó que el 86,5 % de la población consume alimentos entre comidas. Eligen principalmente golosinas y productos de paquete, así como galletas y ponqués. Este hábito es constante durante el semestre académico y no presenta mayor modificación en época de parciales.

Por otro lado, los estudiantes reportaron dormir en promedio 5 horas y media durante el último mes, tiempo en el cual estaban desarrollando sus actividades académicas rutinarias. Asimismo, los estudiantes refirieron que presentan alteración del sueño por razones de índole familiar y académica, principalmente, y se ha observado que en tiempo de vacaciones las horas de sueño se incrementan hasta las 8 o 9 horas [8,5 en promedio] (figura 2).

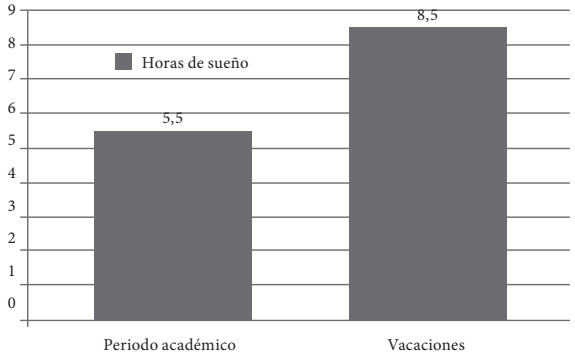


Figura 2. Horas de sueño del grupo de universitarios analizado en el período académico y en vacaciones.

Discusión

A partir de los resultados, se evidencia una estrecha relación entre las alteraciones de los ritmos circadianos y el tipo y horario de las comidas. Esta relación se potencializa en mayor medida en situaciones de estrés o de gran actividad académica, como la de la población universitaria analizada.

Los datos aportados por este estudio indican que los universitarios presentan conductas inestables de alimentación y sueño, que se acentúan en época de parciales. Es decir, no tienen hábitos saludables, ya que omiten el desayuno, la cena o ambos, en una época en que se requiere más energía, así como un cuerpo descansado, capaz de responder mejor a las actividades de pruebas de exámenes o de mayor carga académica.

Los sujetos del estudio, con frecuencia varían los horarios de alimentación y evitan comidas, recurriendo y manteniendo constante la compra de paquetes, productos de fácil acceso y rápido consumo. Con ello, pretenden ahorrar tiempo, para invertirlo en la realización de presentaciones y estudio para sus evaluaciones, a pesar de que alimentación y sueño guardan una relación estrecha y la alteración en el comportamiento alimenticio implica cambios en los patrones de sueño (2).

Los estudiantes duermen menos de 8 horas diarias durante la temporada académica, y este tiempo se reducen aún más antes de la presentación de parciales (3). La disminución del tiempo dedicado al sueño afecta y altera este proceso biológico, lo que conlleva a una baja calidad del sueño, probablemente esté relacionado con estados de preocupación, cansancio, desorden en los horarios de alimentación e ingesta de comida poco saludable.

De acuerdo con Loyola-Sosa y Osada, los estudiantes necesitan de una buena calidad y cantidad de sueño, porque están inmersos en procesos de memorización y de exigencia a su capacidad de comprender, retener y analizar nueva información durante el periodo de estudio, para guardarla a largo plazo. Tener en cuenta esto es importante, ya que, sin duda, un sueño saludable ayuda a obtener resultados favorables y una actitud dispuesta a seguir el proceso de formación y un buen rendimiento académico.

Después de presentar los exámenes, los estudiantes de este estudio mostraban una calidad de sueño mejor, calificada por ellos como buena, lo que puede relacionarse con las horas dedicadas a actividades diferentes a las académicas y, posiblemente, con más horas de sueño. Esta última hipótesis surge de la relación inversamente proporcional entre las horas regulares de sueño y horas asignadas al estudio (3).

Es primordial vigilar cuidadosamente el horario y consumo de alimentos, al observarse que los estudiantes aumentan consumo de grasas y azúcares, por la selección de comidas rápidas o de paquetes. Además, es importante organizar los tiempos de estudio, para no excluir comidas, como el desayuno, teniendo en cuenta el tipo de alimento que incluyen. Cabe resaltar que es recomendable cambiar los paquetes y golosinas que se consumen entre comidas por frutas, jugos naturales o frutos secos. Con respecto al sueño, es aconsejable implementar también control en la cantidad de horas dedicadas a ello, dado que la alimentación y el sueño son factores estrechamente relacionados (5).

Adicionalmente, se observa una similitud en el promedio de horas dormidas de los universitarios con los resultados de otros estudios, como el llevado a cabo en estudiantes de medicina de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. En aquel estudio se reportó un promedio de 5,4 horas dedicadas al sueño en tiempo de evaluaciones (comparado con las 5,5 horas reportadas aquí). En ambos caso, los resultados evidencian los estudiantes tienen privación relevante del sueño, con tendencia a periodos irregulares y de baja calidad del sueño. Por tanto, es necesario tener una mejor higiene del sueño y tiempos regulares para que el sueño sea suficientemente reparador (6,7).

La privación del sueño, traducida en mayor tiempo de vigilia, es autoimpuesta, debido a las extensas demandas académicas, sociales y laborales, al contexto social de 24 horas y excesivo uso de aparatos tecnológicos. En consecuencia, los trastornos en la cantidad y la calidad del sueño modifican la regulación en la ingesta alimentaria. Esto, a su vez, induce mayor consumo de alimentos ricos en energía, alteración en el metabolismo y disminución de la actividad física, reportada como de bajos niveles en la mayoría de los universitarios (7-9).

El ritmo circadiano actúa sobre hormonas que hacen parte de la fisiología de la alimentación y, si están mal regulados o descontrolados, pueden generar mayor probabilidad de presentar enfermedades. Igualmente tener un horario regular de comidas ayuda en mantener el orden interno del sistema circadiano (10), lo que hace necesario un seguimiento a estos aspectos cronobiológicos desde el inicio del proceso de formación profesional, para evitar la pérdida del balance tanto en la alimentación como en el descanso.

Conclusiones

En los estudiantes de medicina, es necesario vigilar cuidadosamente el horario, consumo y cantidad de alimentos, así como organizar los tiempos de estudio, para no excluir comidas y cambiar los paquetes y golosinas que se consumen entre comidas por frutas, jugos naturales, maní y nueces o frutos secos. Asimismo, es importante dormir adecuadamente para disminuir el estrés y las alteraciones en la salud.

Estos aspectos sugieren la necesidad de continuar la línea de investigación que permitan alcanzar el diseño, desarrollo e implementación de estrategias efectivas y de carácter permanente, que contribuyan con el establecimiento de hábitos saludables de alimentación y sueño en los estudiantes.

Agradecimientos

Las autoras agradecen al Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud y a la Vicerrectoría de Investigaciones de la UMNG por la aprobación y apoyo para el desarrollo del proyecto de investigación, registrado en con el código PIC MED 2693, cuyos resultados se presentan en este artículo.

Conflicto de intereses

Las autoras manifiestan no presentar conflicto de intereses.

Referencias

1. Castellanos MA, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med. 2007; 50(6):238-41.
2. De Piero A, Bassett N, Rossi A, Samman N. [Trends in food consumption of university students]. Nutr Hosp. 2015; 31(4):1824-31.
3. Loyola-Sosa S, Osada J. Duración del sueño en estudiantes de medicina durante las evaluaciones semestrales finales: Un estudio piloto. Rev Chil Neuro Psiquiatr 200 [Internet]. 2012; 41-6.
4. Monk TH, Welsh DK. The role of chronobiology in sleep disorders medicine. Sleep Med Rev. 2003; 7(6):455-73.
5. Saavedra J, Zúñiga L, Navia C, Vásquez J. Ritmo circadiano: el reloj maestro. alteraciones en el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. Morfolia [Internet]. 2013; 5(3):20.
6. Adorno Nuñez IDR, Gatti Pineda LD, Gómez Páez LL, Mereles Noguera LM, Segovia Abreu JM, Segovia Abreu JA et al. Calidad Del Sueño En Estudiantes De Medicina De La Universidad Católica De Asunción. Cienc e Investig Med Estud Latinoam. 1969; 21(1):5-8.
7. De La S, Maya P, Dussán Lubert C, Marcela D, Londoño M, Chaurra JT et al. Calidad De Sueño Y Somnolencia Diurna Excesiva En Estudiantes Universitarios De Diferentes Dominios. 2019; 7577(1):84-96.
8. Chamorro R, Farias R, Peirano P. Regulación circadiana, patrón horario de alimentación y sueño: Enfoque en el problema de obesidad. Rev Chil Nutr. 2018; 45(3):285-92.
9. Varela MT, Duarte C, Salazar IC, Lema LF, Tamayo JA. Actividad física y sedentarismo en jóvenes universitarios de Colombia: Prácticas, motivos y recursos para realizarlas. Colomb Med. 2011; 42(3):269-77.
10. Calvo Fernández JR, Gianzo Citores M. Los relojes biológicos de la alimentación. Nutr Hosp 2018; 35(Extra 4):33-38.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 31 - 40

CC BY NC ND

Obstrucción intestinal y sepsis abdominal por hernia interna en un hospital de II nivel

Estudio de caso

Rubén Ernesto Caycedo Beltrán[a] ■ Paula Isabela Calderón Vaquiro[b] ■ Miguel Camilo Duarte Villalba[b] ■ Daniel Steven Perdomo Pachón[b] ■ Esteban Alejandro Salazar Morelo[b]

Resumen: La obstrucción intestinal comprende el 25-30 % de las etiologías de abdomen agudo. La hernia interna es causante del 5,8 % de los casos de obstrucción intestinal y debe ser intervenida a tiempo con el fin de prevenir las complicaciones previsibles y la muerte. Existen diversas causas de dicha patología, en este caso, la obstrucción intestinal fue causada por una hernia interna. Presentamos los conceptos de "damage control" y "damage control surgery", usados con mayor frecuencia en cirugía de trauma; sin embargo, ante una ruptura de la pared intestinal que puede generar sepsis abdominal, pueden aplicarse estos conceptos con el fin de recuperar a fisiología normal del paciente, más que la anatomía y, de esta manera, prevenir que el paciente entre en el estado conocido como triada de la muerte: coagulopatía, hipotermia y acidosis metabólica.

Palabras clave: obstrucción intestinal; hernia abdominal; abdomen agudo; sepsis abdominal; cirugía de control de daños; triada de la muerte.

Fecha de recepción: 14 de marzo de 2019 **Fecha de aprobación:** 10 de junio de 2019

Cómo citar: Caycedo Beltrán, R. E., Calderón Vaquiro, P. I., Duarte Villalba, M. C., Perdomo Pachón D. S., y Salazar Morelo, E. A. (2019). Obstrucción intestinal y sepsis abdominal por hernia interna en un hospital de II nivel. Estudio de caso, *Semilleros Med*, *13*(1), 31-40

a Cirujano General. Docente de la línea de profundización Urgencias en Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

b Estudiantes de V y VIII semestre de Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Rubén Ernesto Caycedo: u0401872@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00, Bogotá DC, Colombia.

INTESTINAL OBSTRUCTION AND ABDOMINAL SEPSIS CAUSED BY INTERNAL HERNIA IN A LEVEL II HOSPITAL

Abstract: Intestinal obstruction comprises 25-30% of acute abdomen etiologies. Internal hernia is the cause of 5.8% of the intestinal obstruction cases and it must be operated on time to prevent foreseeable complications and death.There are various causes of this pathology, in this case, the intestinal obstruction was caused by an internal hernia. We present the concepts of "damage control" and "damage control surgery", most frequently used in trauma surgery; however, in the event of an intestinal wall rupture that can generate abdominal sepsis, these concepts can be applied in order to recover the patient's normal physiology, rather than the anatomy, and thus prevent the patient from entering the state known as a triad of death: coagulopathy, hypothermia, and metabolic acidosis.

Keywords: intestinal obstruction; abdominal hernia; Acute abdomen; abdominal sepsis; damage control surgery; triad of death

Introducción

La obstrucción intestinal es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias, por lo que el médico general debe estar en la capacidad de reconocer esta patología que, muchas veces, se presenta con un cuadro clínico de dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal, náuseas, vómito, ausencia de deposiciones y flatulencias. El diagnóstico oportuno de las causas de cirugía urgente, como peritonitis, estrangulación, isquemia mesentérica, hernia interna, entre otras, que constituyen aproximadamente el 15 % de los casos, es de vital importancia para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente (1).

En los casos donde exista ruptura de la pared intestinal, con fuga de contenido a la cavidad peritoneal puede generarse sepsis de origen abdominal. En estos casos, el tratamiento es quirúrgico y deben tenerse en cuenta los conceptos de control del daño (*damage control*) y cirugía del control del daño (*damage control surgery*), con el fin de evitar procedimientos quirúrgicos fallidos y la mortalidad del paciente.

Presentación del caso

Mujer de 59 años, ama de casa, procedente de Bogotá, Colombia. La mujer se presentó a consulta en un hospital de II nivel en Bogotá en horas de la tarde, por un cuadro clínico de 7 horas de evolución, consistente en dolor tipo cólico en el hemiabdomen inferior; calificado como 7/10 en la escala visual análoga del dolor. El dolor estuvo asociado a disuria que, posteriormente, se generalizó. Los antecedentes patológicos encontrados incluyeron hipertensión arterial y gastritis; los antecedentes farmacológicos, por su parte, incluyeron 50 mg de losartán, cada 12 horas; 20 mg de omeprazol cada 24 horas y, también, 100 mg de ácido acetilsalicílico al día. Por último, la paciente negó tener otros antecedentes.

Al examen físico de ingreso, la mujer se encontraba consciente, orientada, deshidratada y afebril. El examen además reveló: tensión arterial: 194/100 mm de Hg; frecuencia cardiaca: 114 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto; temperatura: 36 °C; saturación: 94 %, con FIO2 del 21 %. Además, la paciente manifestó sentir dolor abdominal generalizado, sin signos de irritación peritoneal.

A partir del examen, se decidió ubicar a la paciente en el área de observación de urgencias y se ordenaron los exámenes paraclínicos, cuyos resultados se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de los exámenes paraclínicos de ingreso

Examen	Resultado
Leucocitos	14400 células/ml
Porcentaje de neutrófilos	91 %
Hemoglobina	16 g/dl
Hematocrito	48 %
Plaquetas	288 000 plaquetas/ml
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	17 mg/dl
Creatinina	94 mg/dl
Glicemia	391 mg/dl
Amilasa	28
Fosfatasa alcalina	234

Con los resultados de los exámenes paraclínicos, la mujer fue revalorada a las 4 horas. En ese momento, se encontró persistencia del cuadro clínico, con deposiciones positivas. El examen físico arrojó los siguientes resultados: tensión arterial: 130/80 mm de Hg; frecuencia cardíaca: 90 latidos/min; frecuencia respiratoria: 21 respiraciones/min; SO2: 94 % y temperatura de 36°C. Además, la paciente tenía abdomen distendido, timpánico a la percusión y dolor generalizado a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. Los paraclínicos mostraron leucocitosis con neutrofilia e hiperglucemia. Con base en los análisis, se ordenó radiografía de abdomen, por sospecha de obstrucción intestinal (figura 1).

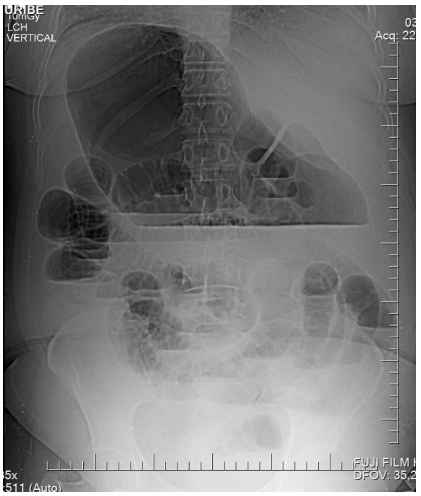


Figura 1. Radiografía simple de abdomen donde se evidencian distensión de asas intestinales, niveles hidroaéreos y ausencia de gas distal.

La radiografía simple de abdomen evidenció signos radiológicos de obstrucción intestinal, por lo que se consideró que la paciente cursaba con esta patología. Así pues, se solicitó paso de sonda nasogástrica, paraclínicos control y valoración por cirugía general, quienes consideraron que la paciente cursaba con obstrucción intestinal por bridas, asociada a descompensación de diabetes. Ante esto, se decidió hospitalizarla para manejo médico y hacer interconsulta con el servicio de medicina interna.

La mujer fue valorada por el servicio de medicina interna, donde le fue diagnosticada una diabetes mellitus II *de novo*. Entonces, fue trasladada a sala de reanimación, donde se inició manejo con 7 UI/hora de insulina cristalina.

Diecinueve horas después del ingreso, la paciente fue revalorada por el servicio de cirugía general, el cual, en el examen físico, encontró: abdomen distendido, con dolor abdominal generalizado a la palpación superficial y profunda; signos positivos de Blumberg y Rovsing, junto con disminución de ruidos intestinales. Debido a los signos de irritación peritoneal y la leucocitosis con neutrofilia, se consideró que la paciente cursaba con abdomen agudo, con probabilidad de apendicitis aguda, por lo que se llevó a la paciente a laparotomía exploratoria.

Durante la laparotomía exploratoria se encontró: 500 cm^3 de líquido ascítico de características purulentas (se tomó muestra para cultivo); síndrome adherencial grave, predominantemente en la región pélvica; adherencias entre la pared abdominal y la superficie hepática, que sugirieron síndrome de Fitz Hugh Curtis. Además, a 40 cm de la válvula ileocecal, se encontró un asa intestinal dilatada y estrangulada, debido a una hernia interna, con zona de isquemia intestinal y área de perforación de 2,0 cm^2; y absceso pélvico con 40 cm^3 de líquido purulento.

Así pues, se llevó a cabo la resección intestinal del asa estrangulada (15 cm de íleon distal) y anastomosis laterolateral; además, se hizo un lavado de la cavidad peritoneal, se colocó bolsa viaflex; se cerró la piel y se inició manejo antibiótico con 4,5 gramos de piperacilina más tazobactam, cada 6 horas.

Durante el postoperatorio, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI), con diagnóstico de sepsis de origen abdominal, lesión renal aguda AKIN II y diabetes mellitus tipo II *de novo,* no controlada. Los paraclínicos de ingreso a la UCI se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de exámenes paraclínicos de la paciente al momento de su ingreso a la UCI

Examen	Resultado
Leucocitos	7570 células/µl
porcentaje de neutrófilos	79,8 %
Hemoglobina	12,7 g/dl
Hematocrito	39,6 %
Plaquetas	20 2000 plaquetas/µl
Creatinina	1,81 mg/dl
Cloro	114,1 mEq/l
Potasio	3,4 mEq/l
Sodio	146 mEq/l
Bilirrubina total	1,4
Bilirrubina directa	0,5
AST	31
ALT	34
INR	1,4
PTT	32
Hemoglobina glicosilada	9,5 %

Como es el procedimiento de rutina, en la UCI, después de la sedación del paciente, se lleva a cabo la intubación orotraqueal (IOT) y se coloca el catéter venoso central. De ese modo, una vez realizados estos procedimientos a la paciente, se la dejó con los siguientes soportes:

- Ventilatorio: IOT con ventilación mecánica invasiva, FIO2 100 %.
- Hemodinámico: 4 cm/hora de vasopresina y 0,5 µg/kg/hora de noradrenalina.
- Sedación: 15 cm/hora de fentanilo (RASS-3).
- Metabólico: 1 cm/hora de insulina.
- Antibiótico: continuó 4,5 gramos de piperacilina más tazobactam, cada 6 horas.

Posteriormente, se adicionaron 2,5 µg/kg/min de dobutamina al soporte hemodinámico.

Dos días después, la paciente fue llevada a lavado peritoneal, con los siguientes hallazgos: peritonitis secundaria a dehiscencia parcial de anastomosis y microperforaciones adyacentes a esta e hipoperfusión de asas intestinales delgadas, secundaria a vasoconstricción esplácnica por manejo vasopresor.

Debido a los hallazgos, se decidió realizar una cirugía de control de daños: clampeo a 10 centímetros tanto proximal como distal a la anastomosis ileoileal y resección de 20 centímetros de íleon con isquemia crítica. Cada segmento ileal al que se realizó clampeo fue ligado con sutura mecánica y polipropileno.

Posteriormente, la paciente fue traslada nuevamente a la UCI para manejo de su falla multiorgánica. A pesar del manejo vasopresor, inotrópico y ventilatorio, la paciente evolucionó tórpidamente y llegó a shock séptico refractario. Horas más tarde, se evidenció actividad eléctrica sin pulso y, aunque fue reanimada, no recuperó el pulso ni el ritmo cardíaco. Finalmente falleció.

Discusión

La obstrucción intestinal es un cuadro clínico caracterizado por la alteración del tránsito del contenido intestinal. Puede ser completa o bien una pseudoobstrucción intestinal, en la cual el tránsito intestinal está afectado de forma incompleta (1). Se habla, por un lado, de obstrucción intestinal alta en los casos en que se encuentra por encima del ligamento de Treitz y representan el 70 % de los casos y, por otro, de obstrucción intestinal baja, cuando ocurre por debajo de este ligamento (2).

Dentro de los cuadros clínicos de abdomen agudo, uno de los más frecuentes es la obstrucción intestinal, completa o incompleta. Constituye el 20-35% de los ingresos urgentes a las áreas quirúrgicas hospitalarias. Su alta incidencia hace que el médico de atención primaria conozca de manera exhaustiva este síndrome, así como las diferentes formas en que se presenta. Además, se considera que la complicación de hernias es la causa más frecuente de obstrucción intestinal (3).

Según la localización de la obstrucción, pueden clasificarse como se explica a continuación:

- *Parietal*. Se incluyen las malformaciones congénitas, los procesos inflamatorios y tumores benignos.
- *Extraparietal*. Es una obstrucción ubicada fuera de la pared, por ejemplo, las bridas.
- *Intraluminal*. Obstrucción a nivel de la luz, debido a cálculo biliar o impactación fecal; también debida a parásitos como *Ascaris* y por bezoares (concreciones formadas por acumulación de sustancias extrañas, por ejemplo, pelo).
- *Obstrucción abierta*. No existe ningún elemento que interfiera con el tránsito intestinal en las asas proximales a la obstrucción. Esto permite al contenido líquido y gaseoso de las asas suprayacentes a la obstrucción drenarse hacia asas más proximales, con lo cual se evita una hipertensión intraluminal elevada.
- *Obstrucción cerrada*. Además de existir una causa orgánica que provoca la obstrucción, existe en las asas proximales a ella un obstáculo representado por elementos normales o patológicos que impiden el tránsito intestinal, en uno o ambos sentidos (por ejemplo, en una obstrucción de colon, la presencia de una válvula ileocecal competente). De esta forma, se crea un circuito intestinal cerrado. En estos casos, se produce distensión y un aumento importante de la presión intraluminal que, por el colapso de los vasos parietales debido al gradiente tensional transparietal, puede llevar al compromiso vascular secundario de la pared. Esto, en últimas, provoca mayor tendencia de isquemia y perforación (4).

El cuadro clínico inicia con dolor abdominal tipo cólico, mal localizado; otros síntomas que se pueden presentarse son la distensión abdominal, como consecuencia de la distensión de las asas intestinales, que se encuentran llenas de aire y líquido; esto provoca un aumento en el volumen del contenido y el diámetro de la cavidad abdominal.

Al principio del cuadro, los vómitos son de origen reflejo, consecuencia del dolor y la distensión. Sin embargo, a medida que la obstrucción va evolucionando, se deben a la regurgitación del contenido de las asas. Al principio, el contenido del vómito es alimentario; después bilioso o de contenido intestinal y, más tardíamente, fecaloideo. Los vómitos serán más abundantes y frecuentes, cuanto más alta sea la obstrucción (3).

Es importante recalcar que la ausencia de heces o gas no es un síntoma constante. Así, puede haber estreñimiento sin obstrucción, de la misma forma que puede haber obstrucción con emisión de heces (3); y la diarrea puede presentarse en las primeras horas del cuadro clínico (1). Debe tenerse en cuenta que el cambio de dolor tipo cólico a continuo, acompañado de fiebre y deterioro del estado general, sugiere la posibilidad de estrangulación.

La variedad en el cuadro clínico y las múltiples causas de la obstrucción dificultan el diagnóstico o el tratamiento adecuado del paciente (1). Por ello, a la hora de enfrentarse a una obstrucción intestinal, es de vital importancia descartar causas urgentes de cirugía, como la isquemia mesentérica, los vólvulos, la peritonitis y hernias encarceladas (la fisiopatología de la obstrucción intestinal se presenta en la figura 2).

El diagnóstico de la obstrucción intestinal comienza desde la historia clínica, momento en el que es necesario enfocarse en los factores de riesgo y las posibles causas del cuadro clínico, como bridas relacionadas con cirugías pasadas. Al momento del examen físico, deben evaluarse los signos de irritación peritoneal, la presencia de alguna hernia abdominal o inguinal. Sin embargo, a pesar de que este proceso sea llevado a cabo por manos expertas, la sensibilidad para la detección de estrangulación es solo del 48 % (5).

En los exámenes complementarios de laboratorio, como mínimo debe encontrarse el cuadro hemático, electrolitos, lactato, PCR, BUN y creatinina. Los valores de laboratorio de PCR mayor de 75 y WBC de más 10 000/mm^3 pueden indicar peritonitis, aunque la sensibilidad y especificidad para ello es baja. Por otro lado, los electrolitos se ven alterados, por lo que, en general, se requiere reposición de potasio.

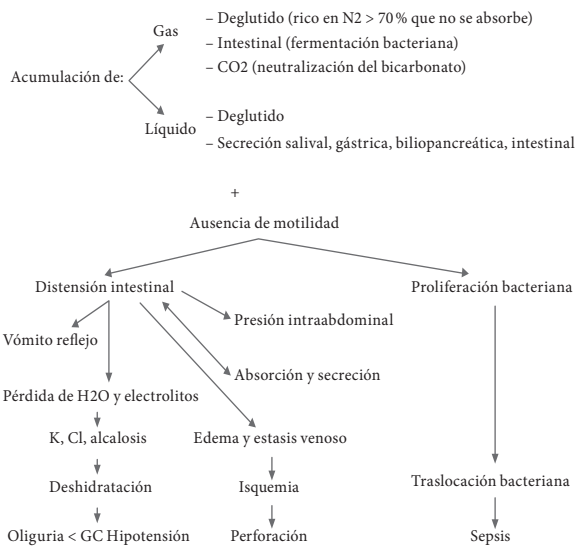


Figura 2. Fisiopatología de la obstrucción intestinal
Fuente: Felices y Cafarena. Obstrucción intestinal. 2000. (6).

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina sirven para evaluar la función renal, debido a que los pacientes con obstrucción intestinal tienden a deshidratarse y, con ello, a sufrir una lesión renal aguda. Al abordar estos pacientes, lo más importante es diferenciar entre las causas que requieren intervención quirúrgica urgente, como peritonitis, estrangulación e isquemia mesentérica.

Por tanto, el examen de elección es la tomografía con contraste, debido a que tiene un 90 % de precisión en la predicción de estrangulación y peritonitis (la radiografía de abdomen no detecta sus signos más tempranos). Su sensibilidad para obstrucción de intestino delgado es 70 %, y evidencia signos radiológicos como niveles hidroaéreos, distensión de las asas delgadas del intestino y ausencia de gas en el colon.

En manos expertas, la ecografía abdominal, a pesar de que es un método operador dependiente, proporciona más información que una radiografía simple, debido a que, además de la distensión abdominal de asas, permite la detección de líquido libre en la cavidad abdominal, lo que puede indicar

la necesidad de cirugía urgente. Por otro lado, este último es el método utilizado para el diagnóstico en pacientes embarazadas (5).

Hernias internas

Son protrusiones en sacos u orificios dentro de la cavidad abdominal, lo que las diferencia de las herniaciones a través de la pared abdominal, cuya característica principal es la protrusión del contenido visceral a través de dicha pared. Las hernias internas representan menos del 1 % de los casos de hernias abdominales y suelen asociarse al 5,8 % de los síndromes de obstrucción intestinal. Dichas hernias pueden ser originadas por malformaciones congénitas o ser adquiridas (7,10). Las hernias internas suelen afectar al lado izquierdo en un 75 % de los casos y predominan en hombres (relación 3:1). De igual forma, suelen debutar en la cuarta década de la vida (7).

Actualmente, el incremento de la prevalencia de la población con obesidad constituye una de las causas más frecuentes de las hernias internas adquiridas, después de la realización de la derivación gástrica en Y de Roux (DGYR), utilizada para el tratamiento de obesidad mórbida. Esta es una de las causas principales del aumento de adherencias y causa aproximadamente hasta un 9,0 % de las obstrucciones intestinales posoperatorias por hernias internas (1,11). Se ha propuesto que el cierre habitual del defecto mesentérico, después de realizar el baipás gástrico podría reducir las tasas de hernia interna postoperatoria (figura 3). Sin embargo, existe riesgo de recurrencias, a pesar del cierre del defecto mesentérico (11).

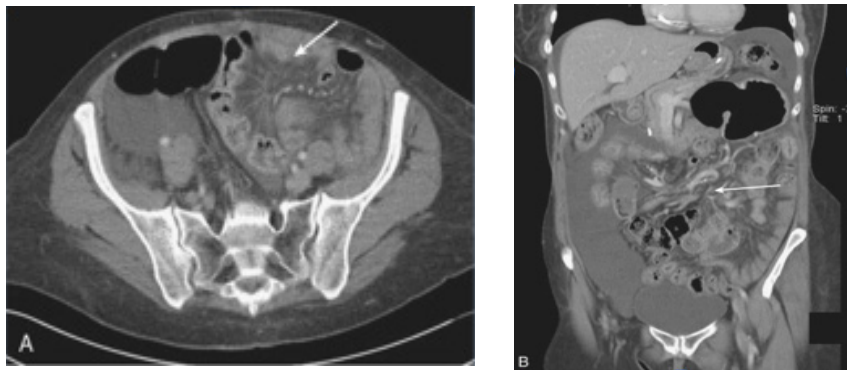


Figura 3. TAC de una hernia interna que muestra el "signo del remolino". Se observa el signo del remolino en un paciente con una hernia interna, tras una operación de derivación gástrica en Y de Roux (flecha).
Fuente: Feldman et al. Elsevier Health Sciences. 2017. (8).

Dentro de las etiologías congénitas más frecuentes de las hernias internas se encuentran las asociadas a la gestación, cuando el intestino se encuentra extraabdominal. Durante el desarrollo fetal, el mesenterio duodenal y del colon ascendente y descendente se fijan al peritoneo posterior; de igual forma, los segmentos del intestino se reperitonealizan y se unen al retroperitoneo de manera normal. Se ha observado que cualquier defecto en alguno de estos procesos, llevados a cabo durante el desarrollo fetal, ocasiona una alteración en la fijación mesentérica, lo que origina orificios anormales en el mesenterio pericecal del intestino delgado, del colon transverso o del colon sigmoide y, también, en el epiplón (figura 4). Esto predispone a la formación de hernias internas y ocasiona trastornos en la movilidad del intestino delgado y el colon (8).

Dentro de las hernias internas causadas por malformaciones congénitas, se encuentran las hernias internas paraduodenales, el hiato de Winslow, las mesentéricas y las supravesicales, trastornos que predisponen a la aparición de vólvulos del intestino medio y pueden ser origen de una isquemia mesentérica extensa (7,9).

La presentación de las hernias internas según su frecuencia es la siguiente:

- Paraduodenales: 58 %
- Pericecales: 13 %
- Hiato de Winslow: 8 %
- Transmesentéricas: 8 %
- Pélvicas y supravesicales: 7 %
- Intersigmoideas 6 %

Figura 4. TAC de una hernia interna (pericecal) estrangulada. Se observa una masa de intestino delgado infartado en el lado derecho del abdomen (flecha blanca). Cortesía del Dr. Michael J. Smerud, Dallas [TX].

Las hernias retroperitoneales corresponden a las hernias denominadas "paraduodenales", las cuales constituyen el 50 % de las hernias internas, con un pico de frecuencia a los 40-60 años de vida. Actualmente, la teoría más aceptada de su formación es la reintegración embrionaria del intestino en el abdomen en la semana 11 de amenorrea. Allí, la parte proximal del asa primitiva queda atrapada detrás del mesocolon descendente que la rodea. El cuadro clínico suele manifestarse como una oclusión aguda del intestino delgado, que ocasiona dolor abdominal, náuseas y emesis. De manera menos frecuente, suele evidenciarse la presencia de una masa abdominal en la palpación del hemiabdomen izquierdo.

Actualmente, la tomografía axial computarizada con contraste intravenoso es la prueba de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico por imagen, para evidenciar los signos de oclusión, sufrimiento intestinal, visualización de asas intestinales y trayecto de la vena mesentérica inferior (9). La medida terapéutica es laparoscópica.

Cuando los pacientes se encuentran estables hemodinámicamente, sin signos de complicaciones, las hernias internas sintomáticas deben ser operadas. Cuando el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente y presenta signos francos de obstrucción intestinal, debe realizarse una exploración por laparotomía, para realizar la reducción de la hernia, asegurar la viabilidad del intestino y reparar el defecto. Dicha corrección, especialmente en las hernias paraduodenales, se hace mediante una incisión en el mesenterio que las rodea, evitando lesionar las arterias mesentéricas superior e inferior, dado su trayecto anormal por el margen de la hernia (8).

Los conceptos "damage control" y "damage control surgery"

El concepto de "damage control" (control de los daños) deriva del control de los daños que se hacía en los barcos de guerra, con el fin de estabilizarlos cuando habían sufrido un daño grave en el casco. De allí, empezó a utilizarse, inicialmente, en trauma abdominal, de donde se ha extrapolado a otras patologías (12).

Durante las décadas de 1970-1980, los cirujanos intentaban dar solución definitiva a hallazgos perioperatorios complejos. Esto prolongaba el tiempo quirúrgico, lo que conllevaba una reposición de líquidos excesiva, cuyo resultado era lo que hoy conocemos como "triada de la muerte" (12,13), esquematizada en la figura 5.

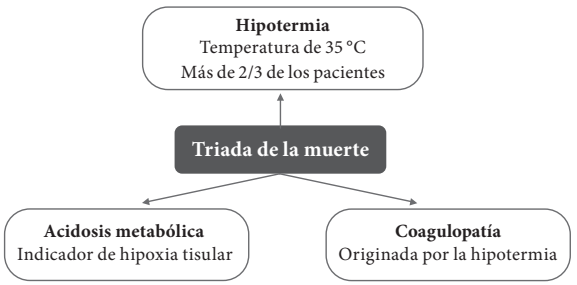


Figura 5. Esquema sobre la triada de la muerte.

La hipotermia causa coagulopatía por (a) trombocitopenia, debido al secuestro de plaquetas en el hígado y el bazo; (b) disminución de la función y adhesión plaquetaria; (c) disminución de la actividad enzimática; (d) anormalidades endoteliales y

(e) elevación de los niveles de criofibrinógeno. A su vez, la coagulopatía induce la fuga de plasma al intersticio, de modo que aumenta la viscosidad de la sangre y afecta la polimerización de plaquetas y fibrina. La acidosis, por su parte, es producida por isquemia y necrosis y refleja un estado de hipoxia tisular, que conduce a aumento en los niveles de ácido láctico (marcador de hipoperfusión tisular) por el metabolismo anaerobio. Si no se corrige la acidosis metabólica, la mortalidad alcanza el 45-67 % de los casos (13,14).

Frente al intento de los cirujanos por solucionar el problema de manera rápida, los pacientes sobrevivían a la cirugía, pero morían horas o días después en la UCI, debido a disfunción orgánica múltiple o la triada de la muerte, cuyo riesgo de mortalidad es de hasta 90 %.

El objetivo de la cirugía de control de daños es restablecer la fisiología normal más que la anatomía normal. Con esta cirugía también se pretende evitar que el paciente desarrolle la triada de la muerte. Tiene como base el rápido control del sangrado, de las heridas y la sepsis (15-18).

La "damage control surgery" (cirugía de control de daños) se aplica generalmente en el trauma. Sin embargo, existen indicaciones para la aplicación de este tipo de cirugía en urgencias abdominales no traumáticas, como en el caso de la paciente reportada, cuya indicación fue la dehiscencia de las anastomosis. La sepsis abdominal, que también presentaba la paciente, puede ser otra indicación para realizar cirugía de control de daños. En este caso se realizó una primera laparotomía y hay discusión todavía en cuanto a que si las siguientes deben planificarse o realizarse según la necesidad (15,18,19).

La cirugía de control de daños tiene las siguientes etapas: cirugía rápida o laparotomía inicial, etapa de resucitación, cirugía complementaria o definitiva y, finalmente, cierre abdominal definitivo (18,20); etapas detalladas en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de las etapas de la cirugía de control de daños

Etapa	Descripción
0. Área prehospitalaria o urgencias	Resucitación con cristaloides y vasoconstrictores, corrección de la hipotermia, administración de antibióticos. Decisión de abordaje quirúrgico.
1. Cirugía rápida o laparotomía inicial	Hemostasia, drenaje, prevención de la contaminación y cierre temporal de la cavidad abdominal.
2. Resucitación (UCI)	Resucitación con cristaloides, con sangre, o con ambos; corrección de la hipotensión e hipoperfusión y prevenir o corregir la triada de la muerte. Esta etapa dura de 24 a 48 horas.
3. Cirugía definitiva	Reparo abdominal total. Puede realizarse resección, anastomosis o un estoma. El cierre abdominal puede ser temporal o definitivo.
4. Cierre definitivo de la cavidad abdominal	Aplica para los pacientes en los cuales no se realizó cierre definitivo de la cavidad abdominal en la etapa 3.

Conclusiones

La obstrucción intestinal es una entidad clínica frecuente, que tiene diversas causas y su manejo puede ser médico o quirúrgico, dependiendo de la etiología de la obstrucción o si el manejo médico falla. En este caso, se presentó a una paciente con obstrucción intestinal, debida a una hernia interna de contenido intestinal perforado, por lo cual tuvo que ser intervenida quirúrgicamente.

Los conceptos de control de los daños y cirugía de control de los daños fueron creados, en principio, para la cirugía en trauma. Sin embargo, pueden aplicarse a otras situaciones clínicas, como

la dehiscencia de la anastomosis y, en este caso, la sepsis abdominal, con el fin de recuperar la fisiología normal más que la anatomía y, con ello, disminuir la mortalidad.

Conflictos de intereses

Las autoras no tienen conflictos de intereses relacionados con la presente publicación.

Referencias

1. Maroto N, Garrigues, V. Oclusión y pseudooclusión intestinal. En Montoro, M y García, J. Gaestroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica 2ª ed. Madrid: Jarpyo Editores. 2012. Pp. 373-382.
2. Csendes JA, Pereira P, Zamorano DM, Arratia I, Gonzalez J, Carriel F. Tratamiento médico o quirúrgico de la obstrucción intestinal alta. Revista chilena de cirugía. 2016; 68(3):227-32.
3. Gil Romea I, Moreno Mirallas MJ, Deus Fombellida J, Mozota Duarte J, Garrido Calvo A, Rivas Jiménez M. Obstrucción intestinal. Med Integr. 2001; 38(2):52-6.
4. Lewis LM, Banet GA, Blanda M. Etiology and clinical course abdominal pain in senior patient. A prospective multicenter study. J Gerontolol Biol Sci Med. 2005; 60(8);1071-6.
5. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffl WL, Ansaloni L et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. World J Emerg Surg. 2018; 13:24.
6. Felices M y Cafarena A. Obstrucción intestinal [Internet]. [Consultado el 10 de noviembre de 2019]. Disponible en http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/obsintes.pdf
7. Motta-Ramírez GA, Alonso-Blancas É, González-Merino LI, Mota JCM. La hernia interna como condicionante del síndrome de obstrucción intestinal: identificación y evaluación por tomografía computada multidetector. Anales de Radiología México. 2012; 11(3):157-64.
8. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier Health Sciences; 2017. Pp. 3157.
9. Echaïeb A, Hrarat L, Kotobi, H. Tratamiento quirúrgico de las hernias internas. EMC-Técnicas Quirúrgicas-Aparato Digestivo. 2013; 29(4),1-13.
10. Townsend Jr, CM, Evers, BM. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 2004. WB Saunders Company: Philadelphia, PA.
11. Stenberg E, Szabo E, Ågren G, Ottosson J, Marsk R, Lönroth H et al. Closure of mesenteric defects in laparoscopic gastric bypass: a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. The Lancet. 2016; 387(10026):1397-404.
12. Soto S, Oettinger R, Brousse G, Sánchez G. Cirugía de control de daños. Enfrentamiento actual del trauma. Cuadernos de Cirugía. 2018; 17(1):95-102.
13. Camacho JF, Mascareño J. Cirugía de control de daños: una revisión. Gaceta médica de México. 2013; 149(1):61-72.
14. Laguzzi MC, Monge G, Ferla D, Sciuto P. Cirugía del control de daños. Fundamentos y resultados. Revisión de 4 años en un hospital público de Uruguay. Anales de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. 2015; 2(2):45-52.
15. Biondo, S. Cirugía de control de daños en urgencias abdominales no traumáticas. Cirugía Española. 2012; 90(6):345-347.
16. Kanat BH, Bozan MB, Emir S, Bali I, Sozen S, Dal B et al. Damage control surgery. Actual Problems of Emergency Abdominal Surgery [Internet]. [actualizado el 21 de septiembre de 2016; citado el 6 de diciembre de 2019]; Disponible en https://www.intechopen.com/books/actual-problems-of-emergency-abdominal-surgery/damage-control-surgery
17. Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. British Journal of Anaesthesia. 2014; 113(2):242-249.
18. Weber DG, Bendinelli C, Balogh, ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. British Journal of Surgery. 2013; 101(1): e109–e118.
19. Dervishaj OA. Damage control surgery: Not just for trauma. Journal of the American College of Surgeons. 2016; 222(2):e12.
20. Briggs A, Askari R. Damage control resuscitation. International Journal of Surgery. 2016; (33):218-21.

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 41 - 48

CC BY NC ND

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

María Alejandra Conde[a] ■ Oscar Hernández[b]

Resumen: Los raquitismos hipofosfatémicos son trastornos hereditarios, entre los cuales destaca el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (RHLX), debido a su prevalencia, que alcanza el 85 % de los casos. En la niñez se, manifiesta con síntomas como retraso del crecimiento, talla baja y deformidades en los miembros inferiores, debido a su fisiopatología, consistente en la disminución de los niveles séricos de fósforo, por una mutación en el gen PHEX que causa una disminución en la reabsorción tubular de fósforo y, como consecuencia, incremento en su eliminación renal. El tratamiento tradicional de esta patología consiste en suplementos orales de fósforo y calcio y se han desarrollado nuevas terapias con anticuerpos monoclonales. En todo caso, es de gran importancia un diagnóstico temprano, para tratar la enfermedad a tiempo y obtener los mejores resultados.

Palabras clave: raquitismo; raquitismo hipofosfatémico familiar; deformidades congénitas; hipofosfatemia; hipofosfatemia familiar.

Fecha de recepción: 28 de enero de 2019 **Fecha de aprobación:** 17 de marzo de 2019

Cómo citar: Conde, M. A., y Hernández, O. (2019). Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, *Semilleros Med*, *13*(1), 41-48

a Interna del Hospital Militar Central. XI semestre de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

b Pediatra, Subespecialista en Nefrología Pediátrica de la Universidad Nacional Autónoma de México. Nefrólogo Pediatra del Hospital Militar Central.

Correspondencia: María Alejandra Conde: alejacondero@gmail.com. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

Abstract: Hypophosphatemic rickets are hereditary disorders, being the X-linked hypophosphatemia (XLH) the one with the highest prevalence, representing 85% of the cases. In childhood, it shows symptoms such as growth retardation, short stature and deformities in the lower limbs, due to its pathophysiology by decreasing the serum phosphate levels, due to a mutation in the PHEX gene that causes a decrease in the tubular reabsorption of phosphate and, as a consequence, an increase in its renal elimination. The traditional treatment of this pathology consists of oral calcium and phosphorous supplements and new therapies with monoclonal antibodies have been developed. The traditional treatment of this pathology consists of oral calcium and phosphate supplements and new therapies with monoclonal antibodies have been developed. In all cases, an early diagnosis is of great importance to treat the disease on time and obtain the best results.

Keywords: rickets; familial hypophosphatemic rickets; congenital deformities; hypophosphatemia; familial hypophosphatemia

Caso clínico

Paciente de 7 años y 9 meses, manejada por el servicio de ortopedia desde los 8 meses, por displasia de cadera con férula de Milgram y, posteriormente, con férula de Dennis Brown hasta los 4 años, por alteración genu varo bilateral, pie plano y evidencia clínica de torsión tibial interna, sin respuesta clínica ni mejoría radiológica. Por las alteraciones radiológicas y talla baja patológica, remitieron a la paciente inicialmente a genética, donde inició estudio y concomitantemente fue enviada a valoración por endocrinología y nefrología pediátrica, por sospecha de pseudoacondroplasia, frente a displasia tipo Schmidt o raquitismo hipofosfatémico.

Los estudios paraclínicos evidenciaron hipofosfatemia persistente grave, aumento de fosfaturia, indicativo de aumento en la eliminación renal, con reabsorción tubular de fosfatos (RTPO4) del 55 %, paratohormona (PTH) discretamente elevada y fosfatasa alcalina elevada. Además, se revelaron valores de vitamina D normales, función renal normal y electrolitos normales, sin acidosis.

Así, se inició manejo con solución de fosfato (PO4), por vía oral, y calcitriol con ajustes de dosis, sin lograr control adecuado de los niveles de fósforo e intolerancia gastrointestinal a la suplencia de fósforo. Por lo que se cambió a fósforo oral en tabletas (KPHOS) y calcitriol. Sin embargo, a sus 6 años, no se evidenciaba mejoría clínica ni paraclínica, pues persistía con pérdida de fósforo incontrolable y hubo hallazgos de glucosuria en uroanálisis. Ante esto, se sospechó síndrome de Fanconi incompleto, descartado por cistina intraleucocitaria y aminoaciduria negativas; y oftalmología sin evidencia de cristales de cistina u otra alteración visual.

Los controles bioquímicos siguieron con mejoría de los niveles de fósforo, sin lograr niveles normales ni mejoría de PTH. Se confirmó con estudio genético para patrón recesivo ligado X en el gen PHEX, en la posición chrX: 22.208.620, definitivamente patogénica para raquitismo hipofosfatémico.

Ortopedia llevó a la paciente a procedimiento de osteotomía de fémur, tibia y peroné bilateral, realizado el 23 de diciembre de 2018. Luego se continuó el manejo farmacológico a dosis máximas. Con los resultados de secuenciación genética, se indicó, finalmente, una nueva terapia biológica con el anticuerpo monoclonal burosumab.

Introducción

El fósforo en los pacientes pediátricos se encuentra distribuido, principalmente, en huesos (85 %), seguido de dientes (14 %) y en el líquido extracelular del tejido blando (1,0 %). En el organismo, cumple funciones generar fuentes de energía y servir de componente de los fosfolípidos en las membranas celulares; además es regulador de la producción de enzimas y proteínas por medio de la fosforilación y es requerido junto con el calcio para formar la hidroxiapatita, el mineral óseo más importante (1,2). En la infancia se requieren mayores niveles de fosfato para la mineralización adecuada de los huesos (2,3).

Los valores séricos de fósforo dependen de su absorción intestinal y su excreción renal, reguladas, a su vez, por la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y fosfatoninas, principalmente el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23, por sus siglas en inglés).

La excreción del fósforo es exclusivamente renal, atraviesa libremente la barrera de filtración glomerular por lo que su concentración en el espacio de Bowman es igual a la concentración plasmática de fósforo inorgánico (Pi) libre. La filtración se realiza en su forma ionizada y en complejos de fosfato plasmático y se reabsorbe (80-97 %) de forma unidireccional; se mide como fracción tubular de reabsorción de PO4 (TRP). El túbulo proximal reabsorbe el 70-80%, el túbulo distal el 5- 10 % y el túbulo colector el 2-3 %. No hay reabsorción en el asa de Henle (1). El transporte del fósforo en el túbulo proximal se lleva a cabo en su cara apical, en el borde de cepillo de membrana, por medio de los cotransportadores sodio-fosfato y depende de la cantidad de estos (4).

Estas proteínas provienen del gen *SLC34*, los tipo II, NaPi-IIa, NaPi IIb Y NaPi-IIc; y del gen *SLC20*, las PiT-1 y PiT-2 [simporte sodio dependiente de PO4] (2,5). El más importante es el tipo NaPi-IIa, porque se encarga del 70-80 % de la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal que, junto con el NaPi-IIc, se expresan principalmente en el

segmento S1 del túbulo contorneado proximal. Sin embargo, pueden esparcirse hasta S2 y S3, en casos de deficiencia grave de fosfato sérico (3). Por otro lado, el NaPi-IIb media la absorción intestinal de fósforo, que es regulada por la vitamina D activada [1,25-$(OH)_2$D] (6).

Los cotransportadores tipo II son selectivos por PO4 divalente, mientras que los tipo III, por monovalente. El tipo PiT-1 se expresa en el músculo liso vascular como mediador de calcificaciones vasculares; en condrocitos hipertróficos es mediador de la producción intracelular de ATP, la activación de caspasas y la inducción de apoptosis apropiada y mineralización (2). El tipo PiT-2 funciona como sensor de las concentraciones séricas de Pi y se ha estudiado su función como regulador del transporte de fósforo y el proceso de mineralización en el hueso para el desarrollo y crecimiento óseo (5).

El transporte de PO4 está regulado por inhibidores como PTH, fosfatinas (FGF-23), calcitonina, glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina y la acidosis tubular; mientras que la hormona del crecimiento, el IGF-1, la insulina, la hormona tiroidea y la hipocalcemia aumentan la reabsorción de PO4 (3,5).

El FGF-23 es una glicoproteína de 32KD, secretada por osteoblastos y osteocitos. Los niveles elevados de Pi séricos estimulan tanto su síntesis como su secreción. Funciona suprimiendo la expresión de los cotransportadores sodio-fósforo (tipos IIa y IIc); en consecuencia, produce la eliminación renal excesiva de fosfato. Además, este gen inhibe la expresión de la 1-alfa-hidroxilasa, encargada de la conversión de vitamina D [25(OH)D] a vitamina D activada [1,25-$(OH)_2$D] en el riñón. Esto produce menos vitamina D activada y, en consecuencia, la absorción de fosfato por el intestino disminuye (2,5).

La PTH aumenta el calcio sérico y disminuye el fósforo sérico, por medio del aumento de la liberación de calcio y fósforo desde el hueso; el aumento de la reabsorción en los túbulos renales de calcio y magnesio inhibe la reabsorción de fósforo en la nefrona proximal y distal, lo que causa el aumento de la excreción de este y estimula la activación de la enzima alfa 1. Esto, a su vez, conlleva a incremento de la reabsorción intestinal de calcio y fósforo. Por último, la PTH inhibe la reabsorción de bicarbonato, con el fin de generar acidosis e impedir la unión del calcio a la albúmina, lo que deja más calcio ionizado disponible (1,5).

El efecto contrario lo cumple la calcitonina, un aminoácido contrarregulador, secretado por las células C tiroideas, que suprime la resorción ósea, reteniendo el calcio y el fósforo en el hueso (1,5).

Las enfermedades hereditarias del raquitismo hipofosfatémico en pediatría, tales como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD), el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo [RHAR] (tipos 1 y 2), el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria [RHHH] (3) y el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (RHLX) afectan el desarrollo y crecimiento en los niños (tabla 1). La causa de la hipofosfatemia puede o no ser renal y ocurrir por alteración del FGF-23 o no (7) En el RHLX la hipofosfatemia resulta de la disminución de la reabsorción tubular renal de fósforo por alteración en el FGF-23.

Tabla 1. Raquitismos hereditarios hipofosfatémicos: genes, proteínas mutadas y hallazgos de laboratorio en suero plasma y orina.

	RHLX	RHAD	RHAR tipo 1	RHAR tipo 2	RHHH4
Gen	PHEX	FGF23	DMP1	ENPP1	SLC34A3
Locus	Xp22	12p13	4q22	6q23	9q24
Proteína	PHEX	FGF23	DMP1	ENPP1	NaPi-IIc
Fosfato	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Calcio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
1,25(OH)2D3	Normal/ bajo	Normal/ bajo	Normal/ bajo	Normal/ bajo	Alto
Hormona paratiroidea [HPT] (en sangre)	Normal/ alto	Normal	Normal/ alto	Normal	Bajo
FGF-23 (en sangre)	Alto/ normal	Alto/ normal	Alto/ normal	Alto/ normal	Normal
Fosfato (en orina)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Calcio (en orina)	Bajo	Bajo	Normal/ bajo	Normal/ bajo	Alto

Fuente: Velásquez y Madeiros. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013; 70(6):421-31. (4).

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

Es el más común de los raquitismos hipofosfatémicos (RH) hereditarios y es conocido también como raquitismo resistente a la vitamina D. Comprende el 85-90% de los RH, con una prevalencia de 1/20 000 (6,7). Es una alteración genética de penetrancia completa, que se expresa después del primer año de vida, localizada en el locus Xq22.1 en el gen *PHEX* que codifica la proteína PHEX (4,8-11).

Esta mutación molecular, reportada por primera vez en 1995, tiene un papel fundamental en la patología, debido a que codifica una peptidasa unida a membranas del sustrato fosfatúrico tumoral FGF-23 (4). Por ser una alteración ligada al cromosoma X, son los padres quienes transmiten la enfermedad a todas sus hijas, pero no a sus hijos. Por otra, parte las madres afectadas tienen un riesgo del 50 % de afectar tanto a hijos como a hijas (8,9).

En pacientes con RHLX, el gen *PHEX* no cumple su función de degradar el FGF-23 como haría normalmente en pacientes sanos. En consecuencia, se tienen niveles elevados de FGF-23 e hipofosfatemia. La hipofosfatemia crónica afecta la mineralización ósea, lo que causa anormalidades esqueléticas, principalmente, en miembros inferiores y, en los adultos, evoluciona a osteomalacia, con complicaciones como fracturas (4,9,12,13).

Manifestaciones clínicas

Los niños con hipofosfatemia leve son asintomáticos (14). El raquitismo se caracteriza por el deterioro en la mineralización y calcificación de las placas de crecimiento y se manifiesta clínicamente en deformidades de huesos largos, como incurvación anterior, retardo en el inicio de la marcha, dificultad para caminar y dolor en huesos y articulaciones (9). El RHLX también tiene como manifestación clínica común el retardo en el crecimiento corporal, con talla baja desproporcionada, ya que los pacientes no generan alteraciones en el crecimiento torácico, sino exclusivas de miembros inferiores, asociadas a dolor que aumenta progresivamente en miembros inferiores (4,15) y anormalidades dentales (7,11). Usualmente, no presentan hipotonía ni debilidad muscular, lo que diferencia a este padecimiento de los otros síndromes hereditarios dependientes o deficientes de vitamina D (4).

Las lesiones raquíticas desarrolladas desde la niñez son evidentes cuando el niño empieza a caminar; a medida que va creciendo se evidencian deformaciones en los miembros inferiores, tales como genu varo o genu valgo, por las lesiones raquíticas epifisiarias presentes en la porción distal del fémur y proximal de la tibia. La coxa vara o tibias en forma de sable también pueden presentarse en los casos graves, además puede presentarse ensanchamiento de grandes articulaciones (muñecas, tobillos y rodillas) y retraso motor (4,6,12,13). Las características principales de las malas alineaciones en las piernas son: extremidades con diáfisis o metáfisis acortadas e inclinación de huesos largos hacia el plano frontal con varo o valgo; la torsión interna de la tibia es frecuente y también el cuello femoral antevertido (6). En los casos graves pueden presentarse deformaciones maxilofaciales, retardo en el desarrollo dental, fracturas, abscesos dentarios e incluso su pérdida (4,7,13). En últimos reportes también se ha asociado con disminución o pérdida auditiva (16).

Diagnóstico

El diagnóstico temprano puede hacerse con la historia familiar y antes de que aparezca la sintomatología clínica. En pacientes con historia familiar de RHLX, la edad media del diagnóstico es 1,2 años. Se recomienda hacer el cribado (screening) después de la primera semana del nacimiento, deben tomarse los niveles de fósforo sérico, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, fósforo y creatinina en orina aislada (9). En pacientes sin historia familiar de RHLX, el diagnóstico se retrasa más y se sospecha por las manifestaciones clínicas (2).

El diagnóstico se enfoca en el estudio bioquímico: se encuentran hipofosfatemia; niveles de 1,25-OHD bajos o normales; PTH levemente aumentada y niveles de fósforo en orina elevados (tabla 2). Los valores de calcio sérico y en orina deben ser normales; de no ser así, se sospecha otro diagnóstico como deficiencia de vitamina D (2,14). Por el contrario, hipercalciuria con hipofosfatemia indicaría probablemente síndrome de Fanconi (2).

Los valores normales de FGF-23 son similares en niños y adultos; valores superiores a 30 pg/ml son elevados y pueden causar hipofosfatemia. Sin embargo, la elevación del FGF-23, sin otro criterio asociado, no indica RHLX, pero si está normal o disminuido sí excluye el diagnóstico de RHLX (17).

Tabla 2. Alteraciones bioquímicas iniciales en sangre en tres tipos de raquitismo de origen renal

Tipo de raquitismo	Creatinina	Calcio	Fosfato	Fosfatasa alcalina	Bicarbonato	1α,25(OH)2D3	Hormona paratiroidea
RHLX	Normal*	Normal	Muy disminuido	Muy aumentada	Normal	Normal o disminuida	Normal o aumentada
RDVD* tipo I	Normal	Muy disminuida	Normal o disminuido	muy aumentada	Normal	Muy disminuida	Muy aumentada
Síndrome de Fanconi	Normal o aumentada**	Normal o disminuida	Muy disminuido	Muy aumentada	Muy disminuido	Normal	Normal

* Raquitismo dependiente de la vitamina D.

** En pacientes con cistinosis nefropática del lactante.

Fuente: Velásquez-Jones y Medeiros-Domingo. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013; 70(6):421-31 (4).

Adicionalmente, las radiografías óseas son la prueba de referencia (*gold standard*) para diagnosticar la gravedad del raquitismo, pues muestran, en la placa del crecimiento, alteraciones en la maduración del cartílago, mineralización de la matriz ósea y en la osificación, las cuales se evidencian mejor en los huesos de crecimiento rápido como el radio, el cúbito, la tibia y el fémur; los cuales presentan concavidad y metáfisis deshilachadas. Además, las radiografías permiten medir el índice/puntuación de la gravedad del raquitismo (RSS, por sus siglas en inglés): cuanto mayor es el RSS, mayor es la alteración bioquímica, clínica y funcional de los niños con RHXL (18,19).

Asimismo, el análisis genético es fundamental para confirmar el diagnóstico. Con él, se identifica la mutación del gen *PHEX* en el 85-90 % de los pacientes con RHLX familiar (9). Se han detectado más de 100 tipos de mutaciones en el gen PHEX, como inserciones, deleciones cortas o largas, mosaicismos y mutaciones en el sitio de empalme, cuales se evidencian mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [PCR-RT, por sus siglas en inglés] (9,20-22).

Tratamiento

El tratamiento tradicional del RHLX es el suplemento de fósforo y calcitriol oral, junto con manejo quirúrgico y terapia física (23), con el fin de corregir el crecimiento, las deformidades en extremidades inferiores, progresivamente, y facilitar la mineralización de los dientes (4,6). Los objetivos del tratamiento son: (a) reducir el dolor de los huesos; (b) normalizar niveles de fósforo sérico y fosfatasa alcalina; (c) mejorar el crecimiento en los niños y los adolescentes y (d) restaurar la alineación de las piernas y la salud dental (23). Se ha evidenciado que las dosis adecuadas de calcitriol y fósforo oral redujeron de 89 % a 11 % la necesidad de cirugías en 2018 (12,23).

La dosis diaria de suplemento de fósforo es de 30-90 mg/kg/día. Se debe evaluar hiperparatiroidismo (PTH) y síntomas gastrointestinales. El segundo pilar del tratamiento es la vitamina D (calcitriol 0,5-1,0 µg/día y 0,5-1,5 µg/día en periodos de alto crecimiento). Sin embargo, a pesar del tratamiento el 25-40 % de los pacientes con RHLX presenta falla en el crecimiento lineal y su talla final es por debajo de -2,0 DE (23).

A pesar de haber sido instaurado desde hace aproximadamente cuatro décadas, este tratamiento incrementa los niveles de fósforo sérico de forma transitoria; y se ha visto asociado con resolución incompleta del raquitismo, deformidades esqueléticas residuales, persistencia en la estatura corta, efectos secundarios gastrointestinales y riesgo de

anormalidades endocrinológicas, como hipercalciuria, nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo (16,24,25). En algunos estudios, se ha visto efecto positivo de la hormona de crecimiento en el metabolismo del fosfato, por lo que los pacientes con RHLX se benefician de uso en combinación con el manejo tradicional y evidencian aumento en el crecimiento lineal, pero no se ha evidenciado un aumento significativo en la talla (15,26).

También se ha diseñado el KNR23 como tratamiento potencial para el RHLX. Se trata de un anticuerpo humano monoclonal conocido como burosumab, que se une al FGF-23 y bloquea su actividad. Se encuentra en estudios clínicos en fase 1 y 2 en adultos. Estos estudios han evidenciado su eficacia en dosis de 1,0 mg/kg, cada 4 semanas, con las cuales se han obtenido resultados favorables en incremento en la reabsorción tubular renal de fósforo, los cuales alcanzan niveles séricos normales; el anticuerpo también aumenta niveles séricos de 1,25-$(OH)_2$D, por esto se está considerando como nueva alternativa terapéutica (12,16,24,25,27).

Conclusión

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es una enfermedad rara en pediatría, pero es el trastorno hereditario del fósforo con mayor prevalencia de los raquitismos hipofosfatémicos. El diagnóstico temprano de esta patología es de suprema importancia ya que, cuanto más temprano se inicie el manejo y la corrección de los niveles de fósforo séricos en los niños, mejor será su pronóstico. Con ello, se logra disminuir los síntomas de la enfermedad, con crecimiento normal; y se consigue que el niño alcance la talla estándar correspondiente a su edad. Se ha observado que el tratamiento tradicional con suplementos orales de fósforo y Calcitriol es una alternativa para mejoría sintomática, pero no se considera un manejo definitivo. Por ello, en pacientes resistentes al manejo tradicional, como la paciente cuyo caso expusimos aquí, el burosumab se considera una nueva terapia médica.

Conflicto de intereses

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

Referencias

1. Niewoehner CB. Calcium-regulating hormones and metabolic bone disease. En Endocrine pathophysiology [Internet]. 2da. ed. Hayes Barton Press; 2004 [citado el 7 de diciembre de 2019]. pp. 124-62. Disponible en https://trove.nla.gov.au/version/15995737
2. Lee JY, Imel EA. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. Pediatr Endocrinol Rev PER. 2013; 10(2):367-79.
3. Demay MB, Sabbagh Y, Carpenter TO. Calcium and vitamin D: What is known about the effects on growing bone. Pediatrics. 2007; 119 (S2):S141-4.
4. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. Bol Méd Hosp Infant México. 2013; 70(6):421-31.
5. Sabbagh Y, Giral H, Caldas Y, Levi M, Schiavi SC. Intestinal phosphate transport. Adv Chronic Kidney Dis. 2011; 18(2):85-90.
6. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am. 2019; 66(1):179-207.
7. Sivakumar TT, Sam N, Joseph AP. Prevalence of oral potentially malignant disorders and oral malignant lesions: A population-based study in a municipal town of southern Kerala. J Oral Maxillofac Pathol JOMFP. 2018; 22(3):413-4.
8. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. J Inherit Metab Dis. 2018; 41(5):865-76.
9. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Metab - Clin Exp [Internet]. [Actualizado el 27 de marzo de 2019; citado el 7 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(19)30065-4/abstract
10. Sako S, Niida Y, Shima KR, Takeshita Y, Ishii K, Takamura T. A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets [Internet]. Nature Publishing Group. [Actualizado en febrero de 2019; citado el 7 de diciembre de 2019]. Pp. 1-3. Disponible en https://www.nature.com/articles/s41439-019-0040-3
11. Hernández EE, Font EG. Raquitismo hipofosfatémico. Presentación de un caso. Medisur. 2018; 16(1):90-4.
12. Del Pino M, Gisela V, Fano V. GAP 2017. Manejo de niños con raquitismo hipofosfatémico familiar [Internet]. [Actualizado en mayo de 2017; citado el 7 de diciembre de 2019]. Disponible en http://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf

13. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A Clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2011; 26(7):1381-8.

14. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(3):696-706.

15. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, Wühl E, Marx M, Beetz R et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Nephrol Berl Ger. 2018; 33(3):447-56.

16. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [Actualizado en 1993; citado el 7 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/

17. Igaki JM, Yamada M, Yamazaki Y, Koto S, Izawa M, Ariyasu D et al. High iFGF23 level despite hypophosphatemia is one of the clinical indicators to make diagnosis of XLH. Endocr J. 2011; 58(8):647-55.

18. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. Bone. el 1 de mayo de 2019; 122:76-81.

19. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. J Trop Pediatr. 2000; 46(3):132-9.

20. Ma SL, Vega-Warner V, Gillies C, Sampson MG, Kher V, Sethi SK et al. Whole exome sequencing reveals novel PHEX splice site mutations in patients with hypophosphatemic rickets. PLoS ONE [Internet]. [Actualizado el 24 de junio de 2015; citado el 7 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479593/

21. Saito T, Nishii Y, Yasuda T, Ito N, Suzuki H, Igarashi T et al. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. Eur J Endocrinol. 2009; 161(4):647-51.

22. Poon KS, Sng AA, Ho CW, Koay ES-C, Loke KY. Genetic testing confirmed the early diagnosis of X-linked hypophosphatemic rickets in a 7-month-old infant. J Investig Med High Impact Case Rep [Internet]. [Actualizado el 3 de agosto de 2015; citado el 8 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748509/

23. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014; 3(1):r13-30.

24. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med [Internet]. [Actualizado el 23 de mayo de 2018; citado el 8 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641

25. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: Prospect for new treatment. Endocr Rev. 2018; 39(3):274-91.

26. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. J Pediatr. 2001; 138(2):236-43.

27. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. Drugs Ther Perspect. 2018; 34(11):497-506.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 49 - 54

CC BY NC ND

Modelos de simulación en la práctica clínica

Daniel Alejandro Méndez Beltrán[a] ■ Oscar Rodrigo Méndez Beltrán[b] ■ Hans Fred García[c]

Resumen: La simulación clínica se define como una representación artificial de un escenario clínico, que reemplaza situaciones reales. Nació a mediados del siglo XX como una herramienta potencial para el aprendizaje interactivo, evaluando rendimientos individuales, en equipo y el liderazgo de los participantes durante situaciones críticas. Actualmente, los modelos de simulación son muy variados y su clasificación se basa en los tipos y la fidelidad del simulador. Como método para la educación de estudiantes del área de la salud, cuenta con beneficios y limitaciones que revisamos, así como su aplicación en las diferentes áreas médico-quirúrgicas.

Palabras clave: simulación; educación médica; paciente; aprendizaje; simulación por computador.

Fecha de recepción: 27 de Febrero de 2019 **Fecha de aprobación:** 29 de abril de 2019

Cómo citar: Méndez Beltrán, D. A., y Méndez Beltrán, O. R., García, H. F. (2019). Modelos de simulación en la práctica clínica, *Semilleros Med, 13*(1), 49-54.

Simulation models in clinical practice

Abstract: Hypophosphatemic rickets are hereditary disorders, being the X-linked hypophosphatemia (XLH) the one with the highest prevalence, representing 85% of the cases. In childhood, it shows symptoms such as growth retardation, short stature and deformities in the lower limbs, due to its pathophysiology by decreasing the serum phosphate levels, due to a mutation in the PHEX gene that causes a decrease in the tubular reabsorption of phosphate and, as a consequence, an increase in its renal elimination. The traditional treatment of this pathology consists of oral calcium and phosphorous supplements and new therapies with monoclonal antibodies have been developed. The traditional treatment of this pathology consists of oral calcium and phosphate supplements and new therapies with monoclonal antibodies have been developed. In all cases, an early diagnosis is of great importance to treat the disease on time and obtain the best results.

Keywords: rickets; familial hypophosphatemic rickets; congenital deformities; hypophosphatemia; familial hypophosphatemia;

a Médico general. Universidad Militar Nueva Granada.

b Residente imágenes diagnósticas. Universidad Nacional de Colombia.

c Anestesiólogo. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Daniel Méndez: danalejo1212@gmail.com; Oscar Méndez: ormendezb@unal.edu.co. Hans García: hafregar@gmail.com. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

El término simulación se refiere a la acción de fingir que se está llevando a cabo una situación; también se define como una técnica interactiva que permite reemplazar situaciones reales (1,2). En este artículo se abordará la historia de la simulación clínica, así como los tipos de simulación, los beneficios y limitaciones de su aplicación en escenarios clínicos y su efectividad como herramienta de aprendizaje alterna al modelo de educación tradicional.

Historia

En el campo médico, la simulación se remonta a la Antigüedad, cuando se construían modelos humanos en piedra o arcilla para demostrar los efectos de las diferentes enfermedades. Posteriormente, se usaron animales para practicar procedimientos quirúrgicos (3). Sin embargo, la era moderna de la simulación médica nació a partir de modelos de simulación previamente desarrollados en el área de la aviación, los cuales demostraron eficacia para la adquisición de conocimientos, esto sumado a que, en la segunda mitad del siglo XX, dos modelos en particular impulsaron su desarrollo: el modelo Resusci-Anne y el modelo *Sim One* (4).

El primero fue Resusci-Anne, producido por Lærdal, un desarrollador de juguetes que, junto con algunos anestesiólogos, desarrolló un modelo capaz de simular la ventilación boca-boca y, con modificaciones posteriores, permitía realizar compresiones torácicas. Por eso, es usado ampliamente en la práctica de reanimación cardiopulmonar (5,6).

El segundo, el *Sim One* fue un modelo de alta fidelidad, que presentaba características anatómicas más cercanas al cuerpo humano y respuestas fisiológicas con la administración de medicamentos o líquidos (7-9).

Un factor que ha influenciado el desarrollo de estos modelos es la necesidad de implementarlos en la educación médica de estudiantes de pregrado de medicina y enfermería, como alternativa al modelo de enseñanza tradicional (enfrentarse a la situación clínica, sin simulación previa). Esto con el fin de que el estudiante experimente los diversos escenarios a los cuales puede enfrentarse potencialmente a lo largo de su práctica profesional y, de esta manera, adquirir las habilidades y destrezas necesarias para desenvolverse con mayor facilidad en circunstancias reales (10).

Tipos de simulación

Los simuladores disponibles actualmente para educación médica son muy variados y su clasificación se basa en el tipo o la fidelidad (tablas 1 y 2), de lo cual dependerá qué tan similares son los modelos con las circunstancias reales (11-14). Es de vital importancia conocer los tipos de simuladores ya que con base a esta clasificación se podrán usar correctamente para simular las diferentes situaciones clínicas, dependiendo del tipo de conocimiento o habilidades que se quieran lograr (12,15,16).

Tabla 1. Clasificación de los simuladores según su tipo

Tipo	Especificaciones	Observaciones
Compiler driven	Replicación de segmentos anatómicos	Accesos intravenosos, ayudas laparoscópicas, catéteres urinarios, manejo de vía aérea, catéter venoso central (CVC), procedimientos anestésicos espinales. También se incluye sutura en tejidos animales.
Standarised patients/ care actors	Actores que simulan un paciente	Situaciones clínicas simuladas incluyendo simulacros de desastres.
Hybrid simulation	Combinación de pacientes estandarizados y procedimientos por partes	
Computer-based simulators	Uso de ratón y teclado para diferentes modelos fármaco-fisiológicos	Categorizado según su fidelidad.

Fuente: De Datta C. Med J. Armed Forces India. 2012; 68(2):167-172. (17).

Tabla 2. Clasificación de los simuladores según su fidelidad

Nivel de fidelidad	Características	Ejemplos
Baja fidelidad	Segmentos anatómicos para realización de maniobras invasivas o no invasivas.	Inyecciones intravenosas o intramusculares, toma de presión arterial, auscultación, drenaje torácico, tacto rectal.
Fidelidad intermedia	Combinación de partes anatómicas con un software que permite manejar variables fisiológicas.	Reanimación cardiopulmonar.
Alta fidelidad	Integración de múltiples variables fisiológicas con tecnología avanzada para aumentar el realismo de la simulación.	Atención de parto eutócico o distócico, reanimación cardiopulmonar en niños y adultos, atención de emergencias.

Fuente: Krishnan DDG et al. International Journal of Medical and Health Research. 2017; 3(6):84-7. (16.)

Ventajas de los modelos de simulación

Para que una simulación sea efectiva en el ámbito académico, la imitación de la situación clínica debe hacerse de manera interactiva, a fin de conseguir un espacio de aprendizaje controlado y seguro, que funcione como herramienta de adquisición de conocimiento, trabajo en equipo y desarrollo de habilidades prácticas. Este es el método ideal para la educación, pues supone un incentivo para el estudiante y mejora la retención de la información a largo plazo (18,19).

Un estudio, realizado por Ayuso y su equipo, evaluó las diferentes ventajas de exponer a alumnos de una facultad de enfermería a diversas situaciones clínicas. Encontraron que, tras la experiencia con simuladores, el miedo anticipatorio y los niveles de ansiedad disminuían, cuando los estudiantes se enfrentaban a estos escenarios en la práctica clínica, por un proceso adaptativo positivo (20).

Los modelos de simulación en escenarios clínicos brindan amplias ventajas, dentro de las cuales se encuentran:

1. *Ambientes de entrenamiento controlados:* se genera una situación clínica específica, el número de prácticas deseadas y, además, los estudiantes pueden fallar sin que esto tenga implicaciones lesivas (21,22). Durante las sesiones pueden existir interrupciones para permitir la discusión (23).
2. *Realidad:* la similitud con los escenarios reales permite que los estudiantes se envuelvan emocionalmente con la experiencia (16).
3. *Didáctica:* la diversión ha demostrado ser un buen método de aprendizaje, por lo que los conceptos médicos pueden ser percibidos y consolidados más fácilmente y, de esta manera, transferir las habilidades adquiridas a escenarios reales (24-26).
4. *Retroalimentación:* los simuladores dan evidencia objetiva del rendimiento, mediante la evaluación de las intervenciones realizadas. Esto permite la retroalimentación por el tutor de la actividad (27-30).

En resumen, la simulación es una oportunidad interactiva de aprendizaje, para el equipo médico que, además de valorar el rendimiento individual, también valora la capacidad de trabajo de equipo y el liderazgo (28,31,32). Se ha demostrado que las curvas de aprendizaje logradas con simulación son más eficaces que las basadas en el entrenamiento tradicional (33). El uso de simulación, además, genera satisfacción entre los participantes, adquisición de conocimientos y mejoría del rendimiento (34). Algunos modelos de simulación son más adecuados para desarrollar ciertos tipos de competencias, lo que quiere decir que no siempre se requiere de un modelo de alta fidelidad para alcanzar los objetivos de la simulación (35).

Desventajas de los modelos de simulación

En ciertas condiciones, puede generarse aprendizaje negativo, como consecuencia de un inadecuado diseño de la simulación o por limitaciones del simulador. Por ejemplo, en modelos sin cambios de coloración de la piel o la sudoración, el estudiante

puede empezar a ignorar estos signos, con lo cual les restaría la importancia que tienen en situaciones clínicas reales. Por esto, es importante saber que, por más desarrollados y tecnológicos que sean los equipos de simulación, nunca serán totalmente iguales al cuerpo humano, ya que este último tiene una variabilidad y complejidad difícilmente imitable.

Otra desventaja del uso de estos modelos es que los estudiantes pueden comenzar a usar "atajos" con el fin de lograr el objetivo del escenario clínico, omitiendo pasos que, en condiciones reales, son indispensables. Por ejemplo, los estudiantes podrían llegar a omitir el consentimiento informado y las normas de bioseguridad en los procedimientos que van a realizar (36-38).

Una última desventaja es la accesibilidad limitada para algunas instituciones educativas, ya que los costos del modelo incluirían el equipamiento y el personal requerido para asesorar el entrenamiento. Kurrek y Devitt reportaron los costos operativos en el primer año para el centro de simulación canadiense en el centro de ciencias de Sunnybrook de la Universidad de Toronto, los cuales ascendían a 167-250 millones de dólares, costo poco eficiente para muchas instituciones educativas (39).

¿Cómo se lleva a cabo un escenario de simulación y cuáles son sus usos?

Una sesión de simulación consta de cuatro componentes clave (40):

1. *Exposición:* consiste en la introducción por parte del tutor acerca de la situación clínica; se dan instrucciones acerca de los materiales y recursos que serán usados durante la simulación; además genera el ambiente ideal para la concentración, esencial para el éxito de la actividad. También se le denomina *briefing*.
2. *Secuencia:* se refiere a que, durante la sesión, aumenta progresivamente el nivel de dificultad, buscando consolidar el conocimiento y permitir un mejor rendimiento durante el ejercicio.
3. *Retroalimentación:* es el intercambio de la información entre el tutor y el estudiante. Puede ocurrir durante la sesión o al final. Debe hacerse de manera adecuada y con tacto para permitir un mejor aprendizaje (41-43).
4. *Repetición:* volver a llevar a cabo la actividad o la sesión mejora la retención de la información dada durante la simulación.

Es ampliamente conocido que, en ocasiones, el error humano, secundario a impericia, deriva en complicaciones. Como describieron Vásquez y sus colaboradores, los errores médicos nacen de factores internos y externos al individuo. Entre los principales se encuentran: el temor, la falta de conocimientos y las deficiencias en la comunicación interpersonal. Se ha comprobado que, mediante la simulación, se fortalecen habilidades que reducen estas falencias. Pues uno de los puntos clave de la simulación es que se expone al alumno a la situación con un *debriefing* posterior, consistente en una retroalimentación, donde se analizan las decisiones tomadas, con autoevaluación e incorporación de lo aprendido, con el fin de evitar complicaciones reales (44-46).

La simulación es una técnica usada no solo en pregrado sino también en posgrados en áreas como anestesiología, cirugía (abordaje laparoscópico, endoscopia), obstetricia (amniocentesis, manejo de distocia de hombros y trauma), radiología (simulación de procedimientos de radiología intervencionista: colocación de estents vasculares, embolización selectiva de aneurismas), entre otras. En todos los casos, mejora el juicio crítico y potencia el conocimiento, a la vez que brinda seguridad a la hora de realizar estos procedimientos (47-50).

Conclusión

El uso de modelos de simulación clínica ha crecido de manera exponencial en conjunto con el desarrollo de equipos tecnológicos para su desarrollo. Se considera una técnica que permite el aprendizaje y el entrenamiento individual o por equipos, a través de la recreación de escenarios reales, con múltiples beneficios, como los descritos. Sin embargo, la inclusión de estos modelos en los currículos de instituciones universitarias, encargadas de la formación de estudiantes en salud, aún no se ha implementado como una medida obligatoria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener, directa ni indirectamente, ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o laborales que puedan poner en tela de juicio la validez de este artículo.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. ASALE-RAE. Simular. En: «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario [Internet]. [Citado el 9 de diciembre de 2019]. Disponible en https://dle.rae.es/simular
2. Concepto definición de. Definición de simulación. [Internet]. [Citado el 9 de diciembre de 2019]. Disponible en http://conceptodefinicion.de/simulacion/
3. Jones F, Passos C, Freitas O. Simulation in Medical Education: Brief history and methodology. Principles and practice of clinical research. PPCR. 2015; 1(2):56-63.
4. The National Aviation Hall of Fame. Edwin Link [Internet]. [Citado el 10 de Agosto de 2019]. Disponible en http://www.nationalaviation.org/link-edwin/
5. Bradley, P. The history of simulation in medical education and possible future directions. Medical Education. Med Educ. 2006; 40(3):254-62. doi:10.1111/j.1365-2929.2006.02394.x
6. Winchell SW, Safar P. Teaching and testing lay and paramedical personnel in cardiopulmonary resuscitation. Anesth Analg. 1966; 45(4):441-9.
7. Denson J, Abrahamson S. A computer-controlled patient simulator. JAMA 1969; 208(3):504-8.
8. Carter D. Man-made man: anaesthesiological medical human simulator. J Assoc Adv Med Instrum. 1969; 3(2):80-6.
9. Abrahamson S. Human simulation for training in anesthesiology. In: Ray CD. Medical engineering. Chicago: Yearbook, 1974. Pp. 370-4.
10. Cervantes A. Simulación en Educación Médica. Inv Ed Med. 2014; 3(10):100-5.
11. De Visser H, Watson MO, Salvado O, Passenger JD. Progress in virtual reality simulators for surgical training and certification. Med J Aust. 2011; 194(4):S38-40.
12. Paul B. The history of simulation in medical education and possible future directions. Medical Education. 2006; 40:254-62.
13. Vozenilek J, Huff S, Reznek M, Gordon JA. See one, do one, teach one: Advanced technology in medical education. Acad Emerg Med. 2004; 11:1149-54.
14. Malone H, Syed O, Downes M, D'Ambrosio A, Quest D, Kaiser M. Simulation in neurosurgery: A review of computer-based simulation environments and their surgical applications. Neurosurgery. 2010; 67:1105-16.
15. Uth HJ, Wiese N. Central collecting and evaluating of major accidents and near-miss-events in the Federal Republic of Germany-results, experiences, perspectives. J Hazard Mater. 2004; 111(1-3):139-45.
16. Krishnan DDG, Keloth DAV, Ubedulla DS. Pros and cons of simulation in medical education: A review. International Journal of Medical and Health Research. 2017; 3(6):84-7.
17. De Datta. C. Simulation and its role in medical education. Med J. Armed Forces India. 2012; 68(2):167-72.
18. Corvetto M, Bravo M, Montaña R, Utili F, Escudero E, Boza C et al. Simulación en educación médica: una sinopsis. Rev. Méd Chile. 2013; 141(1):70-9.
19. Juanes J. Estado actual de las nuevas tecnologías en la enseñanza de las ciencias experimentales y de la medicina en particular. Educ Méd. 2016; 17(1):1-2.
20. Ayuso F, Cazallas F. Aprendizaje en entornos de simulación de alta fidelidad: evaluación del estrés en estudiantes de enfermería. Educ Med. 2016; 17(1):25-8.
21. Cooke M, Irby DM, Sullivan W, Ludmerer KM. American medical education 100 years after the Flexner report. N Engl J Med. 2006; 355:1339-44.
22. Gordon J, Wilkerson W, Shaffer D, Armstrong E. Practising medicine without risk: students' and educators' responses to high-fidelity patient simulation. Acad Med. 2001; 76:469-72.
23. Østergaard D. National Medical Simulation training program in Denmark. Crit Care Med. 2004; 32:S58-60.
24. Lucardie, Dorothy. The Impact of Fun and Enjoyment on Adult's Learning. Procedia Soc Behav Sci. 2014; 142:439-46.
25. Rosen KR, McBride JM, Drake RL. The use of simulation in medical education to enhance students' understanding of basic sciences. Med Teach. 2009; 31:842-6.
26. Alexis B, Roberta S, Josef T. The effectiveness of virtual simulation in improving student nurses' knowledge and performance during patient deterioration: A pre- and post-test design. Nurse Educ Today. 2018; 62:128-33.
27. Kneebone R. Simulation in surgical training: educational issues and practical implications. Med Educ. 2003; 37:267–77.
28. Sugarman L. Experiential learning: Experience as the source of learning and development, David A.

Kolb, Prentice-Hall International, Hemel Hempstead, Herts., 1984. Pp. xiii+256. Journal of Organizational Behavior. 8:359-60.

29. Bennet N. Shon D. Educating the Reflective Practitioner. San Francisco: Jossey-Bass Publishers. 1987; pp. 355.
30. Animesh J. Simulation in medical education: Scholarly report. En: On ML Web Assignmet. 2009:4-15.
31. Holcomb J, Dumire R, Crommett J, et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. J Trauma 2002; 52:1078-85.
32. Murray WB, Foster PA. Crisis resource management among strangers: principles of organizing a multidisciplinary group for crisis resource managemen. J Clin Anestes. 2000; 12(8):633-8.
33. González M, García P. Evaluación de la calidad de dos modelos de simulación clínica. Rev Cienc Hum y Soc. 2016; 32(11):677-90.
34. McGaghie W, Issenberg S, Petrusa E, Scalese R. A critical review of simulation-based medical education research, 2003-2009. Med Educ 2010; 44: 50-63.
35. Lepschy A. Communication training. En: Rickheit G, Strohner H, eds. Handbook of communication competence. Berlin: Mouton de Gruyter, 2008: pp. 315-323.
36. Jennifer Weller M, Stuart Marshall D, Peter Brooks M. Simulation in clinical teaching and learning. MJA. 2012; 196(9):45-8.
37. Bond WF, Kostenbader M, McCarthy JF. Prehospital and hospital-based health care providers' experience with a human patient simulator. Prehosp Emerg Care 2001; 5:284-7.
38. Euliano TY, Mahla ME. Problem-based learning in resident education: A novel implementation using a simulator. J Clin Monit. 1999; 15:227-32.
39. Kurrek MM, Devitt JH. The cost for construction and operation of a simulation centre. Can J Anesth. 1997; 44:1191-5.
40. Pazin Filho A, Romano MMD. Simulação: Aspectos conceituais. Rev Fac Med Ribeirao Preto. 2007; 40(2):167-70.
41. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. Simul Healthc. 2017; 2(2);115-25.
42. Couper K, Perkins GD. Debriefing after resuscitation. Curr Opin Crit Care. 2013; 19(3):188-94.
43. Clay AS, Que L, Petrusa ER, Sebastian M, Govert J. Debriefing in the intensive care unit: a feedback tool to facilitate bedside teaching. Crit Care Med. 2007; 35(3):738-54.
44. Vázquez J, Villalba P, Villalba J, Montiel H, Hurtado C. El error en la práctica médica. ¿Qué sabemos al respecto? An Med Asoc Med Hosp ABC. 2011; 56(1):49-57.
45. Gaba, D. The future vision of simulation in health care. Quality & Safety in Health Care. 2004; 13(1):i2-10.
46. Benn G, Arnold I, Wei C, Riley F, Aleva. Using quality indicators in anaesthesia: Feeding back data to improve care. British Journal of Anaesthesia. 2012; 109(1):80-91.
47. Milind Bhagwat: Simulation and anaesthesia. Indian J Anaesth. 2012; 56(1):14-20.
48. Okuda Y, Bryson EO, De María et al: The utility of simulation in medical education: What is the evidence? Mt Sinai J Med. 2009; 76(4): 330-43.
49. Burden A, Pukenas E. Use of Simulation in Performance Improvement. Anesthesiology Clin. 2018; 36(1):63-74.
50. Riley W, Davis S, Miller K, Hansen H, Sweet R. Detecting breaches in defensive barriers using in situ simulation for obstetric emergencies. Qual Saf Health Care. 2010; 19(3):i53-6.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)
enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 55 - 64
Editorial Neogranadina

El dulce veneno: intolerancia hereditaria a la fructosa

Felipe García Durán[a] ■ Juliana Gil Samper[a] ■ Alfredo Uribe Ardila[b] ■ Daniel Jesús Valencia Nauffal[a]

Resumen: La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por un defecto en la enzima aldolasa β, proteína clave en el metabolismo de la fructosa, cuya función es dividir la fructosa-1-fosfato. La deficiencia de esta enzima conlleva a captura de fosfato intracelular, disminución de la actividad de la glucógeno fosforilasa A y toxicidad celular.

Descrita por primera vez en 1956 por Chambers y Pratt, la enfermedad tiene una presentación asintomática en la época de lactancia y, al iniciar la alimentación complementaria, se desencadena la sintomatología, ya que se introducen alimentos con fructosa, sacarosa y sorbitol. Las principales manifestaciones clínicas incluyen vómito, letargia y convulsiones, acompañados de cuadros de hipoglicemia y acidosis metabólica.

El diagnóstico viene dado por el perfil metabólico que se presenta en los resultados de laboratorio, sumado a pruebas cualitativas y análisis cromatográfico de carbohidratos en orina, que orientan a IHF; sin embargo, la confirmación definitiva se realiza con estudios enzimáticos o moleculares.

El tratamiento de la enfermedad consiste en eliminar la ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol. Por tanto, la educación nutricional dada a los pacientes y a los padres es un pilar clave para evitar nuevos cuadros de intoxicación.

Palabras clave: intolerancia a la fructosa; fructosa; metabolismo; dieta; toxicidad.

Fecha de recepción: 25 de febrero de 2019 **Fecha de aprobación:** 2 de mayo de 2019

Cómo citar: García Durán, F., Gil Samper, J., Uribe Ardila, A., y Valencia Nauffal, D. J. (2019). El dulce veneno: intolerancia hereditaria a la fructosa, *Semilleros Med*, *13*(1), 55-64

a Estudiante de la Facultad de Medicina, IV semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

b Ph. D. Docente Biología Celular y Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Daniel Jesús Valencia Nauffal: u0402175@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

The sweet poison: hereditary fructose intolerance

Abstract: Hereditary Fructose Intolerance (HFI) is an autosomal recessive disorder caused by aldolase B deficiency, a key protein for metabolizing fructose and whose function is to divide fructose-1-phosphate. Deficiency of this enzyme leads to intracellular phosphate capture, decreased glycogen phosphorylase A activity and cellular toxicity.

First described in 1956 by Chambers and Pratt, the disorder is asymptomatic during lactation and symptoms are triggered with complementary feeding since foods with fructose, sucrose and sorbitol are introduced. The main clinical manifestations include vomiting, lethargy and seizures, accompanied by symptoms of hypoglycemia and metabolic acidosis.

This condition is diagnosed by using the metabolic profile from laboratory results together with qualitative tests and chromatographic analysis of carbohydrates in urine, which lead to HFI; however, final confirmation requires enzymatic or molecular studies.

Treatment consists of elimination of fructose, sucrose and sorbitol from the diet. There are a lot of medicines with sweetener but there is disagreement with their tolerance. Therefore, nutritional education given to patients and parents is a key pillar to avoid new cases of poisoning.

Keywords: fructose intolerance; fructose; metabolism; diet; toxicity

Introducción

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF, OMIM # 229600) es una enfermedad metabólica de tipo autosómico recesivo, causada por una mutación en el gen de la enzima aldolasa β (fructosa-1,6-bifosfato aldolasa [EC 4.1.2.13]), ubicado en el cromosoma 9 (9q22.2-q22.3), con un tamaño aproximado de 14,5 pares de kilobases (1). El daño molecular trae como consecuencia la incapacidad celular para metabolizar la fructosa, con graves efectos colaterales que abarcan, entre otros, hipoglicemia, depleción de folatos y acidosis láctica (2). El factor desencadenante se relaciona con el consumo de fructosa o sorbitol, que conllevan a signos de intoxicación (náuseas, vómito) y, en forma crónica, se presentan signos como malnutrición y retraso global del desarrollo, entre otras manifestaciones clínicas (2,3).

La IHF fue descrita originalmente hace más de 60 años por Chambers y Pratt, en *Idiosyncrasy to fructose*, donde se documenta el caso de una paciente mujer, de 24 años, que vomitaba tras ingerir frutas o azúcar, sin manifestar efectos con el consumo de glucosa. Esto los llevó a la presunción de un agente tóxico intermedio. Bajo estímulo con diferentes bebidas dulces, los médicos observaron crisis selectivas en las ingestas de fructosa o sacarosa, cuyos efectos se prolongaban durante varias horas y estaban acompañados de eliminación urinaria del carbohidrato o fructosuria. Posteriormente Froesch y sus colaboradores (1963) expusieron nuevamente el fenómeno tóxico, cuando reportaron un caso de dos hermanos y dos pacientes no relacionados con un cuadro de intolerancia al consumo de frutas y bebidas azucaradas (3-5).

Estos primeros casos relacionados con IHF, llevaron a revelar que la alteración metabólica documentada forma parte de un conjunto de trastornos del metabolismo de la fructosa, dentro de los cuales, además, se encuentra la fructosuria esencial y la deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa. En la fructosuria esencial, se presenta una deficiencia de la enzima fructoquinasa, lo que lleva a que la mayoría de la fructosa no pueda ser metabolizada y sea excretada en la orina. Estos pacientes se presentan asintomáticos y su diagnóstico puede confundirse con diabetes. Por otro lado, en la deficiencia de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, los pacientes presentan episodios de hipoglicemia, debido a la alteración en la gluconeogénesis, justamente, por la deficiencia de esta enzima (6).

En la IHF, la acumulación intracelular de fructosa-1-fosfato (F1P) es la principal causa de las consecuencias metabólicas de esta enfermedad, un fenómeno íntimamente relacionado con el daño enzimático, que deriva en la disminución de la cantidad de fosfato intracelular disponible. Esto, a su vez, desencadena una serie de efectos metabólicos que incluyen, principalmente, hiperuricemia, hipoglicemia en ayunas e hipermagnesemia. Los eventos mencionados se acompañan de diversas manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran vómito, malabsorción y retraso en el crecimiento, acompañados de hepatomegalia, palidez y hemorragias, aspectos que pueden ser confundidos con otras enfermedades metabólicas (2,3).

El tratamiento general de la IHF consiste en eliminar el consumo de cualquier alimento que contenga fructosa, sacarosa o sorbitol, para evitar los fenómenos tóxicos asociados a la deficiencia de la aldolasa B. En caso de que el paciente llegue con una crisis aguda por la enfermedad, deberá administrarse glucosa intravenosa, corregir la acidosis y administrar plasma si es necesario (6,7).

Genética

La fructosa-1,6-bifosfato aldolasa (EC 4.1.2.13) o aldolasa B, como se indicó, está codificada por un gen autosómico que ofrece un ARN maduro de aproximadamente 1,6 kb; consta de nueve exones, ocho de los cuales codifican para una estructura peptídica de 364 aminoácidos, cuya conformación tridimensional ofrece un homotetrámero de configuración alfa/beta. El sitio catalítico de esta configuración involucra la participación de los exones 3, 5, 6 y 7, como se muestra en la figura 1 (8).

Desde que se reportaron los primeros estudios moleculares en la década de 1980, se han documentado más de 45 mutaciones diferentes, entre las que se cuentan, predominantemente, sustituciones; así como deleciones, errores de *splicing* e inserciones, cuyas frecuencias pueden diferir notablemente entre grupos étnicos y comprometen con mayor frecuencia los exones del 5 al 9 [figura 1] (8,9).

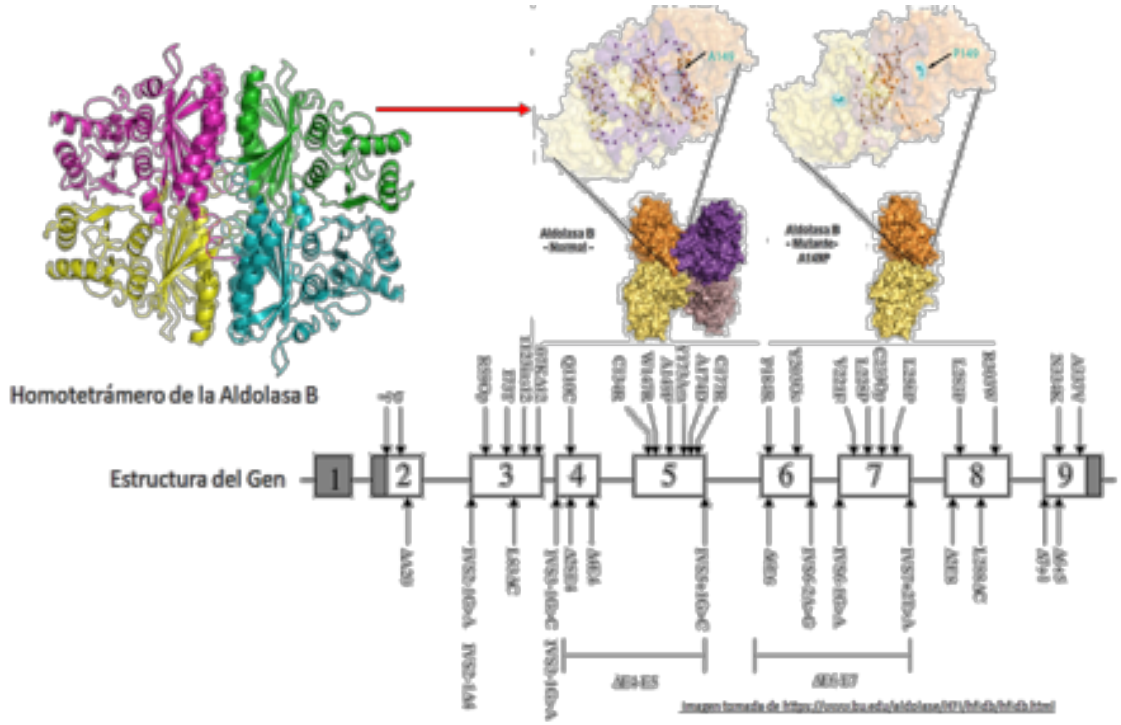


Figura 1. Conformación estructural de la fructosa-1,6-bifosfato aldolasa y el Gen ALDOB. La imagen describe la estructura homotetramérica característica y la ubicación de la primera mutación reportada (imagen tomada y modificada de Perica et al. Biochem Soc Trans. 2012; (40):475-91).

Metabolismo de la fructosa

La fructosa es un monosacárido que proviene de las frutas, la miel y algunos vegetales; usualmente entra al organismo como sacarosa o sorbitol, que son metabolizados por medio de la sacarasa y la sorbitol deshidrogenasa, respectivamente, es decir, la fructosa es su sustrato metabólico (12,13).

La mayoría de la fructosa que ingresa en el organismo es metabolizada rápidamente en el hígado, para generar productos como glucosa, glucógeno, lactato o lípidos, y para ser utilizada en dos vías metabólicas distintas: la glucólisis y la gluconeogénesis (14).

El metabolismo de la fructosa inicia cuando llega al hígado, donde es fosforilada por la enzima fructoquinasa C, que tiene una mayor afinidad que su isoforma fructoquinasa A, que utiliza trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) y Mg2+ como cofactor. Ello genera fructosa-1-fosfato (15,16). La deficiencia de la fructoquinasa C conlleva a elevadas concentraciones de fructosa, la cual es excretada por la orina. Esto genera el trastorno conocido como fructosuria esencial. Después de esto, la fructosa-1-fosfato es dividida por la aldolasa B en gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato. Existen tres isoenzimas para las aldolasas: A, que se encuentra en los eritrocitos, los fibroblastos y el hígado fetal; B, para el hígado, el intestino delgado y el riñón; y C, que predomina en el cerebro. La deficiencia de la isoenzima B ocasiona intolerancia hereditaria a la fructosa, lo que impide su conversión en los metabolitos mencionados, los cuales actúan como intermediarios de la glucólisis y gluconeogénesis. La triosa quinasa, por su parte, convierte al gliceraldehído en gliceraldehído-3-fosfato, mientras que la triosa fosfato isomerasa convierte la dihidroxiacetona fosfato en gliceraldehído-3-fosfato, sustrato que ingresa a glucólisis y gluconeogénesis, según los requerimientos metabólicos (17).

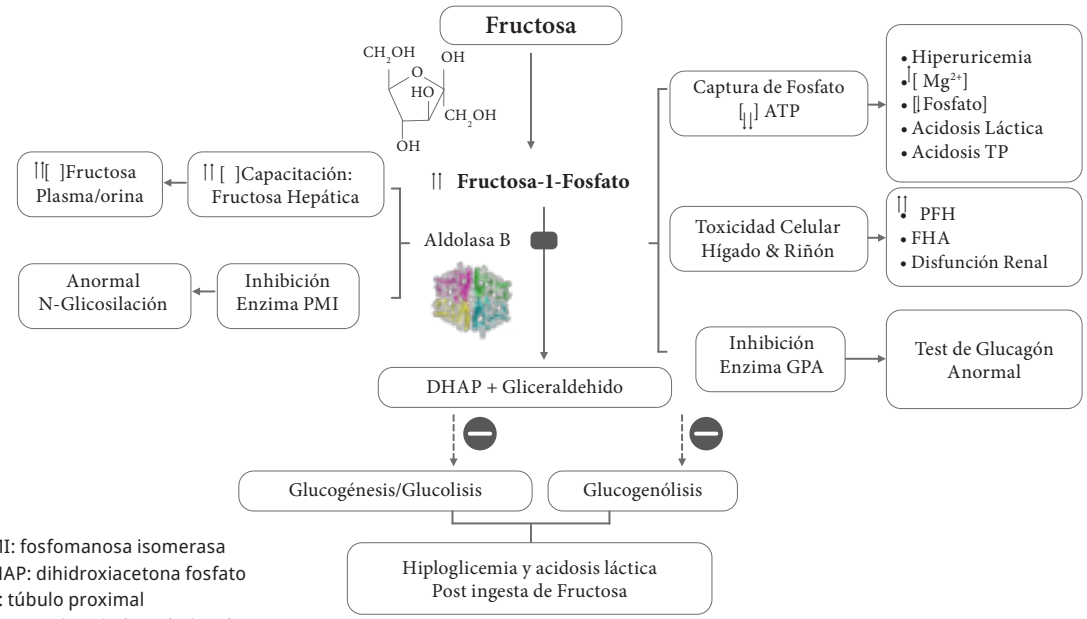
El fenómeno tóxico de la deficiencia de aldolasa β

La consecuencia inmediata de una deficiencia de aldolasa β es la acumulación de fructosa 1-fosfato (F1P), un metabolito que conlleva a una marcada toxicidad celular (figura 2). Al existir una gran cantidad de F1P, ocurre, en consecuencia, una retención de esta sustancia, ya que este no puede hacer su metabolismo normal. Debido a lo anterior, la síntesis de ATP, así como todos los procesos que requieran de fosforilación, presentan una notable disminución (2).

Lo anterior se evidencia en una mala actividad de la glucógeno fosforilasa A hepática, enzima encargada de romper el glucógeno por medio de fosforólisis para generar glucosa 1-P. Esta enzima no tiene suficiente fosfato inorgánico para realizar su actividad, lo cual se manifiesta en un deterioro de la glucogenólisis, proceso que conlleva a un estado de hipoglucemia seguido al consumo de fructosa, sacarosa o sorbitol. La F1P también tiene un efecto de inhibición por retroalimentación de la fructoquinasa, por lo cual existe menos captación hepática de fructosa y un aumento de la concentración de fructosa en el plasma (fructosemia).

Además de las implicaciones metabólicas mencionadas, la F1P puede tener un efecto tóxico por sí misma, formando precipitados intracelulares en las células en las que se acumula, para generar, en los casos más graves, falla hepática y renal. Sin embargo, no se tiene suficiente claridad acerca de la razón de esta toxicidad.

Otro efecto directo de esta acumulación tiene que ver con una depleción del ATP, lo cual causa un aumento de la liberación de magnesio, por lo cual el organismo entra en un estado de hipermagnesemia, unido a que la F1P genera una retroalimentación positiva sobre la piruvato quinasa, lo que genera una marcada acidosis láctica, que se agrava con la acidosis metabólica secundaria al daño tubular renal proximal, con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia (2).



PMI: fosfomanosa isomerasa
DHAP: dihidroxiacetona fosfato
TP: túbulo proximal
PFH: pruebas de función hepática
FHA: falla hepática aguda
GPA: glicógeno fosforilasa A

Figura 2. Consecuencias metabólicas de la deficiencia de aldolasa β. El diagrama describe el efecto de la ingesta crónica de fructosa frente al daño hereditario de la enzima, situación que conlleva a crisis hipoglicémica, desordenes electrolíticos y falla hepática y renal, entre otros. Fuente: imagen tomada y modificada de Li et al. Mol Genet Metab. 2018; 123(4):428-32. (18).

Presentación clínica

Debido a la similitud de la presentación de esta enfermedad con otros errores innatos del metabolismo de carbohidratos, del ciclo de la urea y de enfermedades hepáticas, es necesario hacer una historia clínica y nutricional completa, para orientar el diagnóstico. Los lactantes con IHF son asintomáticos hasta que comienza la alimentación complementaria, cuando se introducen alimentos que contienen carbohidratos como fructosa, sacarosa y sorbitol (3). Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: vómito, mala alimentación y retraso del crecimiento, mientras que los principales signos clínicos son hepatomegalia, palidez y hemorragias (19).

Los exámenes de laboratorio pueden arrojar resultados de disfunción hepática con un aumento de aminotransferasas y bilirrubina a nivel sanguíneo, sin signos de hiperamonemia. Los marcadores renales están orientados a un síndrome de Fanconi con acidosis tubular renal, hipofosfatemia e hiperaminoaciduria (19-21). Las crisis ofrecen un cuadro metabólico complejo, dado que abarcan hipoglicemia postprandial reactiva a la ingesta del carbohidrato, hiperuricemia, acidosis láctica y, por ende, metabólica (22).

Si la ingesta del azúcar se hace persistente, se presentará un daño hepático progresivo que puede afectar incluso las pruebas de coagulación, unido a que el grave compromiso renal puede agravar la acidosis (3,22). Cuando se da solución intravenosa con glucosa, los síntomas de los pacientes mejoran; sin embargo, si no se ha hecho un diagnóstico correcto y el paciente no ha generado una aversión hacia los alimentos que contienen la noxa o los padres no han detectado un patrón en los alimentos que ocasionan los síntomas, el infante seguirá presentando la sintomatología (3).

En los casos donde la deficiencia enzimática es parcial, puede presentarse algún nivel de tolerancia a bajos niveles de fructosa y es posible que el diagnóstico de la enfermedad no pueda ser aclarado hasta pasada la adolescencia o, incluso, la adultez, como ocurrió con el primer caso registrado en la literatura. Estos sucesos de diagnóstico tardío, generalmente, pueden presentarse, por consultas referidas a retraso en el crecimiento o comportamientos anómalos, con algún antecedente en la historia nutricional de aversión hacia alimentos dulces o frutas (3,4).

Diagnóstico

La IHF es una enfermedad que involucra la dieta del paciente y, por tanto, su orientación diagnóstica se fundamenta en la respuesta hacia ciertos componentes nutricionales, como las frutas o la miel. Es importante, entonces, documentar claramente los antecedentes, si se ha observado un factor desencadenante o si se han presentado cambios en la dieta del paciente recientemente, para evidenciar algún fenómeno de intolerancia subyacente (3).

Una buena anamnesis es determinante frente a la sospecha de una IHF, debido a que las alteraciones de las pruebas de laboratorio descritas pueden ser compartidas por otros errores innatos del metabolismo (figura 3). Sin embargo, una prueba de azúcares reductores y la caracterización de fructosa mediante la prueba cualitativa de Selliwanoff, sumado al análisis cromatográfico, pueden ser de gran utilidad en el tamizaje de la enfermedad (23).

Se han documentado otros recursos analíticos que pueden ofrecer un soporte en la definición diagnóstica, entre los que se cuentan el análisis enzimático en muestras de tejido hepático, donde, habitualmente, los pacientes afectados muestran una actividad residual inferior al 15 % en relación con controles normales. Igualmente, se ha sugerido una prueba de tolerancia a la fructosa, donde, bajo estimulo, se valoran diversos parámetros bioquímicos, tales como glicemia, lactato o fósforo, etc. Esto muestra gran efectividad diagnóstica, pero con un riesgo alto de descompensación del paciente, lo que desaconseja su uso incluso en condiciones de hospitalización (3,24-26).

Recientemente, se han descrito alteraciones en los procesos de la N-glicosilación por inhibición de la fosfomanosa isomerasa, un efecto secundario de la deficiencia de la aldolasa B que ofrece un patrón anormal en el isoelectro-enfoque de la transferrina sérica, que se normaliza con el tratamiento y que podría funcionar como un recurso diagnóstico adicional (27,28).

El análisis molecular se orienta, generalmente, hacia la búsqueda de las mutaciones más comunes: A150P; A175D; N335K y D4E4, dado que son las más prevalentes en Europa (tabla 1). Sin embargo, en poblaciones poco estudiadas, un resultado negativo no descarta la enfermedad (26).

Tabla 1. Estudios moleculares de las mutaciones de mayor prevalencia reportadas para la para la prevalencia de alelos mutados en pacientes con IHF (diferentes cohortes en Europa)

Mutación	Francia David A *et al.* 2008 (9) 184 alelos	Europa central Santer R *et al.* 2005 (29) 144 alelos	Europa Cox T 1994 (13) 152 alelos
p.A150P	64 %	65 %	61 %
p.A175D	16 %	11 %	16 %
p.N335K	5 %	8 %	7,2 %
p.A338V	3 %	No encontrada	1,3 %
p.R60X	3 %	1,4 %	No descrita
p.N120KfsX30 (Δ4E4)	0,5 %	2,8 %	No descrita
p.K108K	0,5 %	No encontrada	No encontrada
c.625 – 1G>A	0,5 %	No encontrada	No encontrada
Otras mutaciones	6,0 %	12 %	10 %
Mutaciones indefinidas	1,5 %	–	–

Fuente: tomado y modificado de Davit-Spraul et al. Mol Genet Metab. 2008; 94(4):443-7. (9,13,29).

En Colombia, los estudios o reportes de caso sobre la detección de desórdenes del metabolismo de la fructosa son prácticamente inexistentes, pues hasta la fecha se tienen únicamente dos registros. El primero, informado por Uribe y colaboradores, en 2009, trata de dos casos (uno femenino: 4,5 años y uno masculino: 6 años; sin relación de parentesco), detectados en tamizaje de alto riesgo, cuyo motivo inicial de consulta se relacionó con crisis convulsivas secundarias a hipoglicemia y rechazo selectivo de frutas y bebidas azucaradas. Las pruebas metabólicas y análisis de carbohidratos en la sangre orientaron a una posible IHF. No se realizó estudio enzimático. La restricción nutricional mejoró el cuadro clínico (30).

El segundo registro, descrito por Morales y colaboradores en 2019, fue el de una mujer de 33 años, que consultó por fatiga, mareos y cefalea; que ocurrían en su mayoría después de las comidas principales. La paciente había consultado previamente a medicina general, donde le recomendaron consumo de alimentos de alto índice glicémico y cambios en el estilo de vida que llevaron a una mejoría parcial. Se le realizó monitoreo de glucosa por 72 horas y medición de fructosa en orina, lo que llevó a la sospecha de IHF. Para la confirmación, se secuenciaron los exones 2-9 del gen de aldolasa B, cuyo resultado mostró una mutación en la posición 1693 (c.1693T>A). La eliminación de fructosa mejoró las condiciones de la paciente (31).

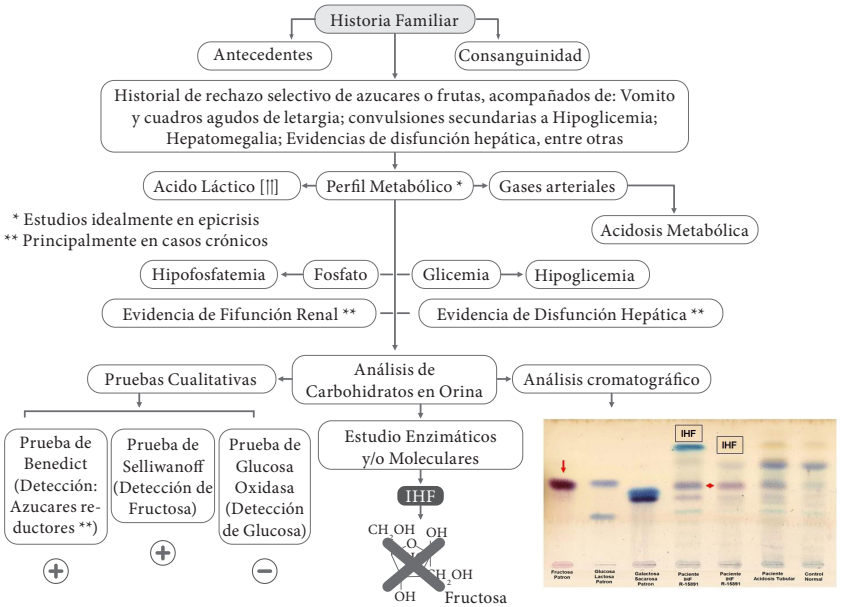


Figura 3. Flujograma de diagnóstico para los desórdenes del metabolismo de la fructosa. En el caso de los estudios de carbohidratos en orina: análisis cualitativo y separación cromatográfica. Las pruebas cualitativas ofrecen un límite de detección promedio de 20 mg/dl del carbohidrato. La separación cromatográfica corresponde a un protocolo en capa fina (Soporte: Sílica-gel) revelada con 1,2-nafatalenodiol, se observa un paciente con excreción de fructosa relacionado a IHF. Método cromatográfico reportado por Young y Jackson. Clin Chem. 1970; 16:954-9.

Fotografía: Archivo cromatografía, 2014. Cortesía de Alfredo Uribe Ardila Ph. D., director del Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI), Universidad de los Andes.

Tratamiento

El eje central del tratamiento de la IHF consiste en la eliminación total de la ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol, por tanto, debe recurrirse a planes de educación nutricional tanto para el paciente como para los padres, para tener claridad sobre qué alimentos están permitidos en la dieta, ya que muchas fórmulas pediátricas o medicamentos tienen alguna de estas moléculas como excipientes [tabla 2] (6,7). Debido a que se han presentado muertes por iatrogenia en el tratamiento de individuos afectados por IHF, es necesario que se les tenga una especial atención durante el periodo de hospitalización (7,32).

Tabla 2. Recomendaciones generales para el tratamiento a pacientes con IHF

Tratamiento del paciente con intolerancia hereditaria a la fructosa	
Cuadro agudo	– Corrección de acidosis metabólica – Administración intravenosa de glucosa – Transfusión de plasma sanguíneo – Administración de vitamina K (en caso de alteración de la coagulación) – Eliminación de la ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol
Cuadro crónico	– Tratamiento de insuficiencia renal crónica o daño hepático – Restricción dietaria de alimentos con fructosa, sacarosa y sorbitol – Vigilancia de excipientes de fármacos y fórmulas administradas – Educación nutricional al paciente y, en caso de menores, a los padres

Fuente: información tomada y modificada de Baker et al. Gene Reviews (7); MacNeill y Walker. Emerg Med Clin N Am. 2018; 36(2):369-85 (22); y Ruiz et al. Madrid: Drug Farma. pp.70-85. (33).

La ingesta diaria permitida de fructosa es de 1,0-2,0 g/día. Por tanto, la limitación de verduras en la dieta no es tan extensa como la de frutas, ya que hay legumbres que aportan menos de 0,5 g de fructosa por cada 100 g, como el brócoli, los champiñones y las espinacas. Además, otros componentes aportan 0,5-1,0 g de fructosa por cada 100 g, entre los que están los espárragos, la coliflor y el pepino. Las únicas frutas permitidas dentro de la alimentación para estos pacientes son el aguacate y el limón; el resto no son recomendadas.

En todo caso, es importante mantener una dieta variada con los diferentes grupos de alimentos, a excepción de las frutas, y realizar un estricto control de alimentos de origen vegetal y endulzantes naturales, en especial, cuando el paciente está en edad de crecimiento (33). Debido a que la alimentación de estos pacientes tiene una restricción de frutas y verduras, es necesario el consumo de suplementos multivitamínicos, para evitar cualquier deficiencia de vitaminas, en especial hidrosolubles (7).

Normalmente, la gran mayoría de personas puede ingerir una dieta con un balance adecuado de componentes, sin tener la constante preocupación de ser susceptible de generar una intoxicación por alimentos tan elementales como las frutas. Caso contrario es el de un paciente con IHF, el cual tiene que restringir en gran medida su dieta para poder adaptarse a una vida en la que debe limitar por completo la ingesta de alimentos con un sabor tan primordial como el dulce. Por esta razón, es muy relevante hacer una detección rápida de la enfermedad, para lo cual es indispensable conocer sus marcadores específicos y diferenciarla de otros trastornos, oportunamente. La importancia de un diagnóstico rápido y acertado radica, entonces, en poder proporcionar a los pacientes una óptima calidad de vida, ya que una vez identificada, la IHF es relativamente fácil de tratar.

Referencias

1. El-Mahrabi M, Lange A, Jiang W, Yamagata K, Stoffel M, Takeda J et al. Human fructose-1,6-biphosphatase gene (FBP1): exon-intron organization, localization to chromosome bands 9q22.2-q22.3, and mutation screening in subjects with fructose -1,6-bisphosphatase deficiency. Genomics. 1995; 27(3):520-5.
2. Bouteldja N, Timson D. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(2):105-12.
3. Steinmann B, Santer R, van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 2006. Pp. 135-42.
4. Chambers RA, Pratt RT. Idiosyncrasy to fructose. Lancet. 1956; 271(6938):340.
5. Froesch E, Wolf H, Baitsch H. Hereditary fructose intolerance. American Journal of Medicine. 1963; 34(2):151-67.
6. Tran C. Inborn errors of fructose metabolism. What can we learn from them? Nutrients. 2017; 9(4):1-8.
7. Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary fructose intolerance. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K et al. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993 [citado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/
8. Tolan D. Molecular basis of hereditary fructose intolerance: mutations and polymorphisms in the human aldolase B gene. Human Mutation. 1995; 6(3):210-8.
9. Davit-Spraul A, Costa C, Zater M, Habes D, Berthelot J, Broué P et al. Hereditary fructose intolerance: frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France – Identification of eight new mutations. Molecular genetics and metabolism. 2008; 94(4):443-7.
10. Perica T, Marsh J, Sousa F, Natan E, Colwell, Ahnert S et al. The emergence of protein complexes: quaternary structure, dynamics and allostery. Biochemical Society Transactions. 2012; 40:475-91.
11. Gidh-Jain M, Zhang Y, van Poelje P, Liang J, Huang S, Kim J et al. The allosteric site of human liver fructose-1,6-bisphosphatase. Analysis of six AMP site mutants based on the crystal structure. Journal of Biological Chemistry. 1994; 269(44):27732-8.
12. Le K, Tappy L. Metabolic effects of fructose. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2006; 9(4):469-75.
13. Cox T. Aldolase B and fructose intolerance. Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). 1994; 8(1):62-71.
14. Mayes P. Intermediary metabolism of fructose. The American Journal of Clinical Nutrition. 1993; 58(S5):754S-65S.
15. Stanhope K, Schwarz J, Havel P. Adverse metabolic effects of dietary fructose: Results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. Current Opinion. 2019; 24(3):198-206.

16. Geidl-Flueck B, Gerber P. Insights into the hexose liver etabolism – Glucose versus fructose. Nutrients. 2017; 9(9):1-21.
17. Touati G, Brivet M, de Baulny O. Trastornos hereditarios del metabolismo de la galactosa y la fructosa. EMC – Pediatría. 2012; 47(3):1-9.
18. Li H, Byers H, Diaz-Kuan A, Vos M, Hall P, Tortorelli S et al. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. Molecular Genetics and Metabolism. 2018; 123(4):428-32.
19. Baerlocher K, Gitzelmann R, Steinmann B, Gitzelmann-Cumarasamy N. Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge. Survey of 20 symptomatic cases. Helvetica paediatrica acta. 1978; 33(6):465-87.
20. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, Vassault A, Rabier D, Polak M et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: Diagnosis and management. European Journal of Pediatrics. 2008; 167(3):257-65.
21. Solano A, Lew S, Ing T. Dent–wrong disease and other rare causes of the Fanconi syndrome. Clinical Kidney Journal. 2014; 7(4):344-7.
22. MacNeill E, Walker C. Inborn errors of metabolism in the emergency department (undiagnosed and management of the known). Emergency Medicine Clinics of North America. 2018; 36(2):369-85.
23. Uribe A., Errores Innatos del metabolismo de aminoácidos y carbohidratos, Pruebas Colorimétricas y Cromatografía. Manual de laboratorio. Centro de Investigaciones en Bioquímica. Universidad de los Andes. 2001.
24. Guery M, Douillard C, Marcelli-Tourvieille S, Dobbelaere D, Wemeau J, Vantyghem M. Doctor, my son is so tired… about a case of hereditary fructose intolerance. Annales d'Endocrinologie. 2007; 68(6):456-9.
25. Wong D. Hereditary fructose intolerance. Molecular Genetics and Metabolism. 2005; 85(3):165-7.
26. Ruiz M. Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2da ed. Madrid: Ergon. 2006. Pp. 293-303.
27. Pronicka E, Adamowicz M, Kowalik A, Płoski R, Radomyska B,Rogaszewska M et al. Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. Pediatr Res 2007; 62(1): 101-5.
28. Adamowicz M, Płoski R, Rokicki D, Morava E, Gizewska M, Mierzewska H et al. Transferrin hypoglycosylation in hereditary fructose intolerance: using the clues and avoiding the pitfalls. J Inherit Metab Dis. 2007; 30(3):407.
29. Santer R, Rischewski J, Von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, et al. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. Huma Mutat. 2005; 25(6):594.
30. 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, 61(S1):2S-7S.
31. Morales-Álvarez MC, Ricardo-Silgado ML, Lemus HN, González-Devia D, Mendivil CO. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c.1693T>A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene. SAGE Open Med Case Rep. [Actualizado el 10 de enero de 2019; citado el 10 de diciembre de 2019]; Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330728/
32. Coffee E, Yerkes L, Ewen E, Zee T, Tolan D. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(1):33-42.
33. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. EIM del metabolismo de la fructosa. En: Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L (eds.). Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Drug Farma; 2007. Pp. 70-85.

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 65 - 72

CC BY NC ND

¿Alimentación adecuada? Leche materna frente a fórmulas infantiles

Elen Sofía Abril Gómez[a] ■ Carlos David Afanador Mojica[a] ■ Juan Pablo Cardona Muñoz[a] ■ Esperanza Fajardo Bonilla[b] ■ Natalia Pirabán Gálvez[a]

Resumen: La nutrición es un proceso fundamental para el ser humano, en especial, en la primera infancia y en el recién nacido. En este sentido, es de gran relevancia conocer qué alimentos poseen las propiedades necesarias para establecer una nutrición ideal en estas etapas del desarrollo. En el presente artículo, se presenta una revisión bibliográfica acerca de la composición de la leche materna junto a los beneficios que representa tanto para el bebé como para la madre lactante, al ser administrada durante los primeros seis meses de vida; periodo de tiempo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la práctica exclusiva de la lactancia materna. A partir de dicha información, se busca llevar a cabo una comparación entre las características de la leche materna y las leches infantiles de fórmula de uso común, disponibles en el mercado local.

Palabras clave: lactancia materna; lactancia materna exclusiva; recién nacido; nutrición.

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2019 **Fecha de aprobación:** 31 de mayo de 2019
Cómo citar: Abril Gómez, E. S., Afanador Mojica, C. D., Cardona Muñoz, J. P., Fajardo Bonilla, E., y Pirabán Gálvez, N. (2019). ¿Alimentación adecuada? Leche materna frente a fórmulas infantiles, *Semilleros Med, 13*(1), 65-72

ADEQUATE FOOD? BREAST MILK AGAINST CHILDREN'S FORMULAS

Abstract: Nutrition is a fundamental process for the human being, especially in early childhood and for the newborn. In this sense, it is of great relevance to know which foods have the necessary properties to establish ideal nutrition at these stages of development. In this article, a bibliographic review on the composition of breast milk is presented together with the benefits it represents for both the baby and the nursing mother, when administered during the first six months of life; period of time recommended by the World Health Organization (WHO) for the exclusive practice of breastfeeding. From this information, we seek to carry out a comparison between the characteristics of breast milk and infant formula milk, commonly used, available in the local market.

Keywords: breastfeeding; exclusive breastfeeding; newborn; nutrition

a Estudiante de Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Integrante del semillero del Grupo de Investigación CATCH.

b Nutricionista Dietista, Magíster en Salud Pública. Líder Grupo de Investigación CATCH.

Correspondencia: Esperanza Fajardo Bonilla: esperanza.fajardo@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La nutrición en la primera infancia, principalmente en el recién nacido, constituye un factor de gran relevancia para el apropiado crecimiento y desarrollo del individuo. Se ha determinado que la lactancia materna constituye una parte esencial de dicha nutrición, ya que sus componentes representan beneficios no solo para la salud y consecuente buena calidad de vida del bebé, sino también para la madre. De hecho, el rescate de la lactancia materna como método ideal de alimentación infantil y garantía de poblaciones saludables ha sido una de las intervenciones más eficientes en salud pública, en los últimos 50 años.

En este sentido, debe tenerse en cuenta que la práctica de la lactancia materna posee una gran influencia del entorno tanto familiar como social, en el cual la madre se desenvuelve (1). El impacto producido por la familia, la pareja, las experiencias de lactancia previas, el nivel educativo y el ambiente laboral son los factores que pueden promover o desestimular el amamantamiento. Todo esto produce algo preocupante, a saber, que este método esencial de nutrición está perdiéndose.

Según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (2015), en cuanto a la lactancia materna exclusiva, se observó una disminución en los años 2010-2015; aproximadamente 1 de cada 3 niños menores de 6 meses (36,1 %) fue alimentado solo con leche materna. Así pues, se requiere reforzar esta práctica, para llegar a la meta internacional del 50 %, fijada por la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2).

Por otra parte, es conocido que el acelerado crecimiento económico de los países industrializados en los últimos años ha dado como resultado la producción de una amplia gama de productos alimenticios, entre los que destacan las leches infantiles de fórmula. En Colombia, vemos reflejado este panorama. De hecho, la industria de la leche infantil en nuestro país tiene en el mercado una gran gama de propuestas, como estrategia para suplir o bien complementar la nutrición del bebé. Sin embargo, a pesar de que estas leches de fórmula constituyen un apoyo fundamental para la alimentación del infante, sus propiedades y, por tanto, sus beneficios no se equiparan con los de la leche materna.

Componentes e importancia de la leche materna en el desarrollo del bebé

La leche materna (LM) es un fluido vivo y dinámico, sintetizado en la glándula mamaria, y obedece a mecanismos de regulación neuroendocrina. Su composición varía de una madre a otra e, incluso en el transcurso del día, durante la etapa en que se encuentre (tabla 1), para adecuarse a las necesidades nutritivas específicas que el bebé vaya requiriendo (3).

La nutrición del recién nacido, a lo largo del primer año, define una de las etapas más vulnerables de la vida, en vista de que un solo alimento supondrá la única fuente de su manutención. Esto resalta la gran importancia de la lactancia materna, en relación con la maduración de tejidos y órganos, desarrollo psicomotor y fortalecimiento inmunitario del menor de seis meses (4).

La importancia de la lactancia, en el primer período de vida del bebé, se debe, principalmente, a sus componentes nutritivos adecuados (tabla 1). Los componentes de la leche que tienen una gran especificidad para responder a las necesidades nutricionales propias de cada bebé, de acuerdo con el período de vida en que se encuentre.

Importancia de lactar al bebé

La lactancia materna es fundamental para el binomio bebé-madre. Se considera que la LM satisface la sed y los requerimientos nutricionales de la criatura; a la vez, regula la digestión y le confiere al recién nacido un mejor desarrollo de su sistema inmune, mientras va adquiriendo la capacidad de defenderse contra enfermedades e infecciones (6). La LM activa y desarrolla el tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT) del niño, en intestino, pulmones, glándulas mamarias, salivales y lagrimales, junto con las vías genitales, debido a que, en la madre, se da el eje entero-mamario, el cual produce la inmunoglobulina A (IgA), que es eficaz contra *E. coli*, *Salmonella, Campilobacter, Vibrio cholerae, Shigella* y *G. lamblia* (4).

En este periodo, el infante tiene una mejor adaptación gastrointestinal, ya que las hormonas

Tabla 1. Etapas de la leche materna

Etapa	Característica
Precalostro	Se forma a partir del exudado del plasma producido en la glándula mamaria, a partir de la semana 16 de embarazo. Sus variaciones están dadas por las necesidades nutritivas que presente el bebé prematuro (4).
Calostro	Es un líquido viscoso, amarillento por la presencia de betacarotenos, y de sabor ligeramente salado, conferido por el sodio. Se produce a lo largo del último trimestre del embarazo y durante los primeros días después del parto. Contiene menos lactosa, grasas y vitaminas hidrosolubles que la leche madura; pero contiene más proteínas, vitaminas liposolubles y sodio, así como mayor cantidad de inmunoglobulinas que desarrollan un sistema de protección frente a infecciones en el bebé (3). La cantidad producida es suficiente para cubrir las necesidades del recién nacido, por lo que no es necesario complementarlo con leches de fórmula (4).
Leche de transición	Es de color blanquecino azulado, debido a la emulsificación de grasas y la presencia de caseinato de calcio (5). Su producción ocurre en el quinto o séptimo día después del parto y se prolonga hasta el final de la segunda semana. Sus concentraciones de lactosa y grasas se elevan a medida que aumentan el colesterol, los fosfolípidos y las vitaminas hidrosolubles; mientras disminuyen las proteínas, inmunoglobulinas y vitaminas liposolubles, pues se diluyen por el incremento en el volumen de producción (4).
Leche madura	Se produce a partir de la tercera semana después del parto y puede continuar incluso por 15 meses. Es más blanca y de mayor consistencia que las anteriores (5). Contiene todos los nutrientes que el bebé requiere. Entre ellos, se encuentran: agua, carbohidratos, vitaminas, oligoelementos, grasas, proteínas y minerales. Estos componentes se dividen, a su vez, en muchos compuestos, que cumplirán funciones específicas de desarrollo cognitivo, gastrointestinal e inmunológico del neonato.

presentes en la LM favorecen la maduración del epitelio intestinal y las uniones intercelulares (7). Además, existe una protección contra la diarrea que, debe recordarse, representa una de las mayores causas de muerte infantil (8). Asimismo, la LM reduce la morbimortalidad infantil, favorece el crecimiento, el desarrollo físico y emocional del individuo y el vínculo bebé-madre.

Beneficios de la lactancia en la madre

Los beneficios de la lactancia materna exclusiva no se dan únicamente en el bebé, las mujeres lactantes también se ven favorecidas bien sea a corto plazo, como es el caso de la prevención de la hemorragia posparto, reducción de la talla, un mejor apego y reducción del estrés. O bien, a largo plazo, menor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario junto con la adquisición de un método anticonceptivo natural relacionado con la amenorrea (9).

Varios estudios evidencian la relación entre la lactancia y la disminución de probabilidad de padecer neoplasias mamarias; existen varias teorías acerca de cómo funciona esta disminución. Durante la succión de leche, la madre excreta las células cancerígenas y el estradiol, inhibiendo la estrogenomitosis, cuyos altos niveles protegen a la mujer desarrollar este tipo de cáncer (7). Las mujeres premenopáusicas que lactan y las que tienen un período mayor de lactancia cuentan con una mayor protección contra esta patología.

La amenorrea que presenta la madre se relaciona con la práctica del método de espaciamiento de embarazos a través de la lactancia (MELA). Este puede considerarse un anticonceptivo con eficacia del 98 %. La no ovulación de la mujer lactante ocurre porque la producción de prolactina es suficiente para inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (9).

Efectos de lactancia ausente o incorrecta en el niño, el adolescente y el adulto

El rol de la leche humana es fundamental y vital para el desarrollo del lactante; una de sus características significativas es que, dentro de una variedad de alimentos que poseen carbohidratos, en los mamíferos, la leche materna es el alimento que presenta mayor concentración (10).

Al ser tan importante, son variadas las consecuencias que se presentan en la persona, a corto y largo plazo, radicadas en un amamantamiento anacrónico. Inicialmente, en el primer año de vida, se presenta una mayor probabilidad de muerte o de contraer enfermedades como diarrea y neumonía, en los niños alimentados con leches distintas a la materna (11).

También se ha determinado que la leche materna ayuda a un buen desarrollo cognitivo e intelectual del bebé. En un estudio llevado a cabo con 103 binomios, con hijos de 6 años y en su etapa escolar, por medio del método de Kaufman (K-BIT), se evaluó la inteligencia en edades de 4 a 90 años, por medio de la medición de dos factores: por un lado, las aptitudes y capacidades verbales en su aprendizaje y, por otro, la capacidad del niño para dar solución a un problema por medio de analogías y relaciones. El estudio demostró una relación directamente proporcional entre periodos alargados de la lactancia materna exclusiva y mayores resultados en test de inteligencia (12).

A pesar de que algunos autores dicen que aquel efecto no depende de la lactancia misma sino de covariables, las cuales condicionan labores cognitivas, tales como la educación de la madre o su nivel socioeconómico. A partir del control de las variables continuas y sin estas, Anderson demostró niveles altos para desarrollo cognitivo en niños alimentados con leche materna, en comparación los alimentados con leche de fórmula entre los 6-23 meses de vida (13).

Más aun, los beneficios reportados no solamente ocurren en la niñez de la persona, sino que también tienen repercusión en otras etapas de la vida, como en la adolescencia. Horwood y Fergusson (14) estudiaron a un grupo de alumnos entre 8 y 18 años, en el que se encontraron resultados favorables; se demostró que niños y jóvenes que habían tenido lactancia materna obtenían mejores resultados en pruebas cognitivas y que, a su vez, tenían mejor desempeño en lectura y matemáticas. Además, eran mejor calificados por sus profesores y desertaban menos. Asimismo, fueron evaluados con factores de confusión, como madres mayores y mejor educadas o mejor nivel socioeconómico; sin embargo, también se lograron resultados significativos incluso después de tener en cuenta estos factores (10,14).

Por otro lado, un estudio demostró que la lactancia materna puede llegar a tener efectos positivos incluso luego de cumplir los 30 años. En un grupo de personas de esta edad se analizaron algunos factores, y se evidenció que la diferencia del cociente intelectual fue de alrededor de 4,0 puntos, comparados con personas que habían sido alimentadas con fórmulas; además, se evidenció que los ingresos de estas personas también eran más altos (15).

Antecedentes de la lactancia materna en Colombia

La práctica de la lactancia materna recibe gran influencia de los entornos familiar y social, donde se desenvuelve la madre (1). El impacto producido por la familia, la pareja, las experiencias de lactancia previas, el nivel educativo y el ambiente laboral son los factores que pueden promover o desestimular el amamantamiento.

Resulta preocupante cómo este método esencial de nutrición se está perdiendo. Según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional 2015 en cuanto a la lactancia materna exclusiva, se observó una disminución entre 2010 y 2015; en ese tiempo, aproximadamente 1 de cada 3 niños menores de 6 meses (36,1%) fue alimentado solo con leche materna. Así pues, se requiere reforzar esta práctica para llegar a la meta internacional del 50% fijada por la OMS (2). Algunas de las razones relacionadas con este bajo índice se desarrollarán a continuación.

Un conjunto de investigaciones ha evidenciado que la familia y la pareja pueden participar en la desestimulación de la lactancia. En el estudio de Garfias y su equipo, se encontró que pertenecer a una familia extensa es un factor de riesgo para el abandono de la lactancia materna (16). Tal es el caso de Medellín, donde las madres que pertenecían a familias numerosas o monoparentales registraron mayor riesgo de finalizar la lactancia materna que aquellas con familia nuclear (17). Por otro lado, al analizar la influencia de la pareja, según el estudio de Piñeros y Camacho (18), en Colombia, la mayoría de las mujeres que no lactaron adecuadamente eran solteras. Por su parte, Gamboa planteó que las mujeres

referían la actitud positiva del esposo como motivación para la lactancia materna en un 60,4 % (19).

Si la madre ya tuvo un primer parto, manejará el siguiente de acuerdo con la experiencia previa. Si alimentó al hijo anterior con leche artificial o no lo amamantó, ocurre otro factor asociado al abandono de la lactancia del hijo siguiente (20,21).

En cuanto al nivel educativo, se ha reportado que cuanto mayor es, mayor será el periodo de lactancia (22). Además, personas mejor preparadas reconocían las diferencias entre el perfil nutricional de la leche materna y el de las fórmulas; y que los niños alimentados con ésta última se enferman más que aquellos alimentados con leche materna (23). Sin embargo, existen mitos que limitan la práctica, tales como que lactar es doloroso; que se caen los senos o que es inapropiado llevarlo a cabo en público (23). Por el contrario, un menor nivel de escolaridad limita el periodo de lactancia exclusiva a 6 meses o menos (21).

Ahora bien, el empoderamiento alcanzado por la mujer en los últimos tiempos ha dado pie para que actualmente tenga una mayor participación en campos clave del mercado laboral. En relación con ello, quien se encuentre en período de gestación debe tener las consideraciones necesarias por parte del ente contratante. En Colombia, el artículo 236 del Código Sustantivo del Trabajo establece: "Toda trabajadora en estado de embarazo tiene derecho a una licencia de dieciocho (18) semanas en la época de parto, remunerada con el salario que devengue al momento de iniciar su licencia". A pesar de lo establecido por la Ley, algunas mujeres se abstienen de tomar la licencia de maternidad, ya que tienen riesgo de perder su posición profesional (24). Sin embargo, de acuerdo con diversos estudios, aquel pronto reingreso de las madres a su trabajo las lleva a no iniciar o a abandonar de forma precoz la lactancia materna exclusiva y suplirla con fórmulas lácteas, complementos alimenticios y un predominante uso del biberón (20-29).

Leches industrializadas

Se realizó una revisión de los componentes nutricionales de las leches industrializadas, encontradas más comúnmente en el mercado local de Bogotá y se compararon con la leche materna en 15 de sus componentes (31-35), cuyos resultados se reportan en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación leche materna y leches comerciales

Laboratorio			Nutricia	Nestlé	Mead Johnson	Abbott
Leches	Materna (madura)	Unidades	Nutrilon$_1$	NAN optipro$_1$	Enfamil$_1$	Similac$_2$
Componentes						
Contenido energético	70	kcal	22	22	68	54,4
Grasa total	4,2	g	1,13	1,2	3,7	3,54
Ácido linoleico	7,2	g	0,149	0,2	0,67	0,57
Alfa linoleico	1,0	g	0,0277	22,1	0,087	0,06
Acido araquidónico (ARA)	0,27-0,30 %	mg	3,7	2,6	25	13,0
ácido docosahexaenoico (DHA)	0,20 %	mg	2,13	2,6	12,2	7,0
Proteína	0,9	g	0,43	0,4	1,29	1,33
Carbohidratos	7,3	g	2,5	2,5	7,7	6,6
Minerales						

Continúa

Laboratorio			Nutricia	Nestlé	Mead Johnson	Abbott
Leches	Materna (madura)	Unidades	Nutrilon$_1$	NAN optipro$_1$	Enfamil$_1$	Similac$_2$
Fósforo	15	mg	8,7	7	51	28
Calcio	28	mg	15,7	14	78	48
Magnesio	3,0	mg	1,7	2	6,4	5,0
Sodio	15	mg	5,7	9	24	18
Potasio	74	mg	21,7	27	113	79
Zinc	0,000166	mg	0,17	0,23	0,62	0,6
Hierro	0,03	mg	0,98	0,23	0,76	0,7

Discusión

Las necesidades nutricionales de cada persona dependen en la etapa de la vida en que se encuentre, pero es primordial asegurar una buena alimentación a los recién nacidos y a los bebés, ya que ellos requieren de gran cantidad y variedad de nutrientes, los cuales ayudan a madurar sus diferentes sistemas, pues son vulnerables con el nuevo entorno al que se enfrenta. Al comparar la LM con las leches industrializadas, se observó que las últimas no presentaban componentes inmunológicos como la IgA, importante para la defensa del niño; además, el contenido calórico es mayor en la LM; las más cercanas a la LM son únicamente Enfamil$_1$ y Similac$_2$.

Frente a la composición de grasas y ácidos grasos, importantes para el desarrollo del individuo, se evidenció que 100 ml de LM tienen una gran cantidad el ácido alfa linolénico, con funciones en el manejo de la presión arterial, la coagulación y la respuesta inflamatoria. El ácido linoleico, precursor del ácido araquidónico (ARA), genera los eicosanoides, compuestos importantes para la coagulación, la respuesta inmune y la inflamación. Solamente el ARA y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en menor proporción en la LM, en comparación con las leches industrializadas; sin embargo, el ARA se ve aumentado por su precursor, el ácido linoleico, explicado anteriormente; el DHA es importante para el desarrollo cognitivo y visual ya que está presente en el cerebro y la retina.

Los minerales se ven superados por las fórmulas industrializadas; sin embargo, la LM suple, como se describió, las necesidades nutricionales del nuevo individuo. Siendo así, existen enzimas en la LM de las cuales carece el bebé, debido a su falta de desarrollo y maduración, por ejemplo, las lipasas que ayudan a la digestión de las grasas en el intestino. Los niveles de estos componentes varían según las necesidades del infante y de la dieta de la madre, pero tienen gran importancia para las funciones del infante.

Conclusiones

A pesar de que las grandes industrias han enfocado sus esfuerzos en la producción de una leche cuyos componentes se asemejen en gran medida a los propios de la leche materna, esta es irremplazable. Sus grandes beneficios son fruto de la evolución humana. El que la leche materna modifique su composición de acuerdo con la fase del desarrollo en que se encuentra el niño es una evidencia de ello. Además, contiene no solo compuestos inertes, sino biológicos como la IgA y diferentes enzimas necesarias para el desarrollo del individuo.

La promoción de la lactancia materna supondría la reducción de la incidencia de numerosas enfermedades. De acuerdo con la OMS, la diarrea, junto con la neumonía y otras infecciones agudas respiratorias, se encuentran dentro de las principales causas de muerte infantil. Ambas enfermedades son prevenibles mediante la lactancia materna

exclusiva, lo cual debe ocurrir en un período mínimo de 6 meses.

Cabe añadir que en un país como Colombia, donde encontramos regiones vulnerables, debe tenerse en cuenta que, incluso en familias con bajos ingresos, los bebés alimentados con LM tienen menos riesgo de desnutrición (30). Es responsabilidad de todos los profesionales de la salud promover la lactancia natural y contribuir a que se implemente como primera opción para suplir las necesidades nutricionales del bebé.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada por permitir el desarrollo de este artículo, a través del PIC MED 2827.

Referencias

1. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN 2015). Bogotá DC, Colombia [Internet]. [Citado el 7 abril 2018]. Disponible en https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/ensin_2015_final.pdf.
2. Garfias-Barrera A, Márquez-Cardoso E, Moreno-Aguilera F, Bazán-Castro M. Factores de riesgo maternos y familiares que influyen en el abandono de la lactancia materna. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2007; 12(1):53-7.
3. Shellhorn C, Valdés V. La leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca. En Manual de Lactancia para Profesionales de la Salud. Comisión de Lactancia MINSAL, UNICEF [Internet]. [Actualizado 1995; citado el 7 de diciembre de 2019]. Disponible en http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%201beneficios%20manual.pdf
4. García R. Composición e inmunología de la leche humana. Revista de la Acta Pediátrica Mexicana. 2011; 32(4):223-30.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial: la lactancia materna, fundamental para la supervivencia infantil. Comunicado de prensa conjunto UNICEF/OMS [Internet]. [Actualizado en 2004; citado el 5 de noviembre de 2019]. Disponible en www.who.int/mediacentre/releases/2004/ pr19/es/
6. Ministerio de Salud y de Protección Social. Plan Decenal Lactancia Materna 2010-2020. Bogotá (DC) [Internet]. [Actualizado en 2014; citado el 5 de noviembre de 2019]. Disponible en https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/plan-decenal-lactancia-materna.pdf
7. Lozano de la Torre MJ. Lactancia materna. En Junta Directiva de la SEGHNP (coord.). Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición (en revisión). 2da ed. Madrid: Ergon SA. 2010. p. 279-86.
8. Organización Mundial de la Salud. La alimentación del lactante y del niño pequeño: capítulo modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. Suiza: OMS. 2010.
9. Organización Mundial de la Salud. Short-term effects of breastfeeding: A systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Suiza: OMS. 2013.
10. Peraza Roque GJ. Lactancia materna y desarrollo psicomotor. Rev Cubana Med Gen Integr. 2000; 16(4):402-5.
11. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez [Internet]. [Actualizado en 2017; citado el 8 de abril de 2018]. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/
12. Pérez Ruiz JM, Miranda MT, Peinado JM, Iribar MC. Lactancia Materna y su influencia en el cociente intelectual de los niños y niñas a los 6 años de edad, valorado con el test K-Bit, en la provincia de Granada (España). Rev Esp Nutr Comunitaria. 2013; 19(4):196-200.
13. James WA, Bryan MJ, Daniel TR. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70(4):525-35. Doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/70.4.525
14. Horwood LJ, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. Pediatrics. 1998; 101:E9.
15. Victoria CC, Lessa B, Loret C, Quevedo L, Tavares R, Gigante DP, Goncalves H, Barros FC. Association between brestfeeding and inteligence, educational attainment and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. Lancet Gloal Health. 2015; 3(4):e199-205.
16. Gómez-Aristizábal LY, Díaz-Ruíz CE, Manrique-Hernández RD. Factors associated with exclusive breastfeeding until the sixth month in teenage mothers: Medellin, 2010. Rev Salud Pública. 2013; 15(3):374-85.

17. Losa-Iglesias ME, Rodríguez-Vázquez R, Becerro R. The Grandmother's Role in Breastfeeding. Aquichan. 2013; 13(2):270-9. Doi: http://doi.org/4bw

18. Gamboa EM, López N, Prada GE, Gallo KY. [Knowledge, attitudes and practices related to breast-feeding in women in reproductive age in a vulnerable population]. Rev Chil Nutr [Internet]. 2008 [citado: 8 abril 2018];35(1):43-52. Spanish. Doi: http://doi.org/bkk-6dg.

19. Rius J, Ortuño J, Rivas C, Maravall M, Calzado M, López A et al. Factores asociados al abandono precoz de la lactancia materna en una región del este de España. An Esp Pediatr. 2013; 80(1):6-15.

20. Roig AO, Martínez MR, García JC, Hoyos SP, Navidad GL, Álvarez JC et al. Factors associated to breastfeeding cessation before 6 months. Rev Lat Am Enfermagem. 2010; 18(3):373-80. Doi: http://doi.org/fm4b7t

21. Becerra-Bulla F, Rocha-Calderón L, Fonseca-Silva DM, Bermúdez LA. El entorno familiar y social de la madre como factor que promueve o dificulta la lactancia materna. Rev Fac Med. 2015; 63(2):217-27. Doi: http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.44051

22. Lou Z, Zeng G, Orme JG, Huang L, Liu F, Pang X et al. Breastfeeding knowledge, attitudes, and Intention in a sample of undergraduate students in mainland China. J Hum Lact. 2014; 30(3):331-9. Doi: http://doi.org/4fg

23. Queiroz L, Debs A, Steffen V, Costa R. Fatores associados à duração do aleitamento materno em crianças menores de seis meses. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2012; 34(1):28-33. Doi: http://doi.org/4fj

24. Palomares-Gimeno MJ, Fabregat E, Folch S, Escrig B, Escoín F, Gil-Segarra C. Support to breastfeeding in a basic health area; prevalence and related socioeconomic factors. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011; 13(49):47-62.

25. D'Costa CM, Werneck GL, Hasselmann MH. Social network, social support and feeding habits of infants in their fourth month of life. Ciênc. saúde coletiva. 2013; 18(2):367-76. Doi: http://doi.org/4bx

26. Díaz-Campos A, Díaz-Ortiz A. Comportamiento de la lactancia materna en madres de lactantes. Consultorio #6. Policlínico Emilio Daudinot Bueno. 2008-2009. Portales Médicos [Internet]. [Actualizado en 2010; citado el 8 abril 2018]. Disponible en http://goo.gl/jcYgFM

27 Pino JL, López MA, Medel AP, Ortega A. Factors affecting the duration of exclusive breastfeeding in a rural community of Chile. Rev Chil. Nutr. 2013; 40(1):48-54. Doi: http://doi.org/4dj

28. Turnbull B, Escalante E, Klunder M. Papel de las redes sociales en la lactancia materna exclusiva: una primera exploración. Rev Med Inst Méx Seguro Soc. 2006; 44(2):97-104.

29. Queiroz L, Debs A, Steffen V, Costa R. Fatores associados à duração do aleitamento materno em crianças menores de seis meses. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2012; 34(1):28-33. Doi: http://doi.org/4fj

30. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez [Internet]. [Actualizado en 2017; consultado el 8 de abril de 2018]. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/

31. UNICEF. Extracto y adaptación de Manual de Lactancia Para profesionales de la salud. La leche humana composición, beneficios y comparación con la leche de vaca [Internet]. [Actualizado en 1995; consultado el 10 de abril de 2018]. Disponible en http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%201beneficios%20manual.pdf

32. Nutricia Bagó. Nutrilon Vademécum 2018 [Internet] http://nutriciaprofesional.com/linea_nutrilon.pdf

33. Nestlé pediatría. Formulas NAN Optipro$_1$ [Internet]. [Actualizado en 2019; consultado el 2 de abril de 2019]. Disponible en https://nestle-pediatria.cl/formula/nan-optipro-1/6/

34. Laboratorios Abbot. Similac [Internet]. [Consultado el 3 de abril de 2019]. Disponible en https://similac3kid.co/?utm_source=sem&utm_medium=cpc&utm_campaign=institucional&gclid=cjwkcajw-6bwbrbieiwa_k1zdwelmx_usldbetnnn59rio1tqmampt-decacq3nkculheq1_jtwrrbocpvoqavd_bwe

35. Duran S, Masson L. Aporte de ácidos grasos tras, ácido linoleico conjugado y ácido docosahexaeinoico, en la grasa de leche materna de nodrizas chilenas. Revista Chile Nutrición. 2010; 37(1):9-17. Doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000100001

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 73 - 84

CC BY NC ND

Caracterización de las situaciones de diferimiento de la población donante de sangre de la UMNG. Periodo: febrero de 2016 – febrero de 2018

Laura Alejandra Roa Culma[a] ■ Sandra Liliana Rodríguez Martín[b]

Resumen: *Introducción:* las donaciones de sangre son esenciales en el cuidado de la salud y existe una necesidad urgente de garantizar la salud óptima del donante y el receptor. El diferimiento en la donación de sangre se realiza mediante encuesta, entrevista y examen físico, con lo cual se clasifica a los no aptos para la donación. De allí surge la importancia del conocimiento acerca del procedimiento y se conozcan las razones para no donar y los beneficios para la salud; estrategia que permite reducir la cantidad de donantes diferidos y el número de unidades obsoletas. *Objetivo:* caracterizar situaciones de diferimiento de donantes provenientes de la UMNG (febrero de 2016 – febrero de 2018). A fin de plantear estrategias de educación, promoción y prevención, para disminuir las futuras causas de diferimiento. *Metodología:* estudio descriptivo, de corte transversal retrospectivo, con información obtenida del banco de sangre del Hospital Militar Central (Bogotá), correspondiente a donaciones de sangre de la UMNG, durante el periodo señalado. *Resultados:* 473 donantes diferidos, principalmente de modo temporal; las causas conductuales fueron las más frecuentes, en el grupo etario de 18-28 años. *Conclusiones:* las principales causas de diferimiento son conductuales, en el grupo etario que representa el mayor porcentaje de donantes potenciales. Es importante realizar educación en cuanto al conocimiento de los motivos de diferimiento, cuidados y riesgos de donar y la responsabilidad ética frente al receptor.

Palabras clave: donante de sangre; donación de sangre; transfusión; bancos de sangre; hemoglobina.

Fecha de recepción: 16 de febrero de 2019 **Fecha de aprobación:** 2 de Abril de 2019

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

b Directora del Semillero ERITRON. Docente de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Laura Alejandra Roa: u0401783@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

Cómo citar: Roa Culma, L. A., y Rodríguez Martín, S. L. (2019). Caracterización de las situaciones de diferimiento de la población donante de sangre de la UMNG. Periodo: febrero de 2016 – febrero de 2018, *Semilleros Med*, *13*(1), 74-84

CHARACTERIZATION OF BLOOD DONOR DEFERRALS IN THE UMNG POPULATION. PERIOD: FEBRUARY 2016 - FEBRUARY 2018

Abstract: *Introduction:* Blood donations are essential in health care and there is an urgent need to guarantee optimal donor and recipient health. Deferral in blood donation is based on a survey, interview and physical examination process, which classifies those not suitable for donation. For this reason, it is important to know about the procedure and the reasons for not donating and the health benefits; strategy that reduces the number of deferred donors and the number of obsolete units. Objective: to characterize deferral situations of donors from the UMNG (February 2016 - February 2018) in order to propose strategies for education, promotion and prevention, to reduce future causes of deferral. Methodology: descriptive, retrospective cross-sectional study, with information obtained from the blood bank of the Hospital Militar Central (Bogotá), corresponding to UMNG blood donations, during the indicated period. Results: 473 deferred donors, mainly temporarily; behavioral causes were the most frequent, in the age group 18-28 years. Conclusions: the main causes of deferral are behavioral, in the age group that represents the highest percentage of potential donors. It is important to carry out educational campaigns on the reasons for deferral; the care and risks when donating; and ethical responsibility towards the recipient.

Keywords: Blood donor; blood donation; transfusion; blood banks; hemoglobin

Introducción

Se considera que la transfusión sanguínea es una de las más importantes alternativas terapéuticas para múltiples tratamientos vitales para el paciente. Las investigaciones no han podido encontrar reemplazo diferente a su obtención por fuente humana; por lo que su disponibilidad y pertinencia, tienen un impacto directo en la morbilidad y mortalidad de las personas. De ahí se deriva que la seguridad y suficiencia en el suministro de este componente depende directamente del reclutamiento y retención de los donantes voluntarios, que presenten bajo riesgo de infección por agentes sanguíneos y se conviertan en donantes regulares (1).

De acuerdo con las proyecciones del Instituto Nacional de Salud, en Colombia, debería haber entre 20 y 24 donantes por cada mil habitantes. Sin embargo, el índice de donación es de 15,4 por cada mil habitantes (1,2).

La evidencia científica ha demostrado que, para lograr la seguridad transfusional, es necesario que la donación de sangre se convierta en un acto voluntario y habitual. Esto, a su vez, debe llevar al donante a tener la información acerca de este procedimiento, conocer las razones para no donar y, además, los beneficios que puede obtener para su salud. Esta estrategia permite reducir la cantidad de donantes diferidos y, por ende, el número de unidades de sangre obsoletas (3).

En ocasiones, el bajo número de donantes voluntarios y la alta proporción de diferidos están estrechamente relacionados con el conocimiento que de los donantes tengan esta práctica. Por esta razón, uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el marco del 100 % de donaciones voluntarias no remuneradas en 2020, se encuentra fomentar una cultura de donación voluntaria de sangre (4).

Así las cosas, el objetivo del presente estudio es caracterizar las situaciones de diferimiento temporal o definitivo de donantes de sangre, provenientes de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG) en sus tres sedes, durante el periodo de febrero de 2016 a febrero de 2018. Con esto se pretende plantear estrategias de educación, promoción y prevención, que podrían llevar, en el futuro, a disminuir las causas de diferimiento.

Metodología

La presente es una investigación observacional, descriptiva, de corte transversal y retrospectiva, cuya población de referencia corresponde a personal adulto mayor de 18 años, trabajadores y/o estudiantes de las tres sedes de la UMNG (Campus Cajicá, Calle 100 y Facultad de Medicina), que donaron sangre durante el periodo comprendido entre febrero de 2016 y febrero de 2018. La población objetivo se caracterizó por presentar alguna causa de diferimiento para la donación de sangre durante aquel periodo.

La investigación se realizó mediante un tipo de muestra no probabilística, ya que se basó en la fuente de información secundaria, obtenida del banco de sangre del Hospital Militar Central de Bogotá, encargado del protocolo de llenado de encuesta y procedimiento para la donación de sangre de las tres sedes de la UMNG. Durante el periodo analizado se obtuvieron 473 donantes diferidos, los cuales fueron clasificados en una base de datos (Excel 2018), según las características de la población, lugar de donación, temporalidad y causas de su diferimiento en la donación.

Además, se tuvo en cuenta evaluar un componente analítico en el que se valoró la asociación entre las causas de diferimiento frente a las siguientes variables: sexo del donante, grupo etario y temporalidad del diferimiento (definitiva o temporal). Con la herramienta Real Statistics para Excel, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y se hizo un análisis de correspondencia para encontrar aquella asociación.

La información de referencia se obtuvo mediante la búsqueda en las bases de datos PubMed, Dialnet, Elsevier y ScienceDirect, empleando los términos: donantes de sangre, bancos de sangre, diferimiento, hemoglobina y peso corporal. Se utilizaron diversas combinaciones de estos conceptos, con el conector "y/and". La búsqueda bibliográfica también incluyó libros que representaran un aporte importante para la construcción y análisis de la investigación.

En cuanto a las consideraciones éticas, este trabajo cumple con las normas establecidas en la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que regula la

investigación clínica en humanos. Además, se garantizó la confidencialidad de la identidad y de la información de los sujetos participantes.

Por otro lado, los resultados de la investigación serán divulgados entre la población de referencia y en los medios más idóneos para utilidad en la comunidad científica.

Variables del estudio

Se constituyen por el tipo de donante y las categorías referentes a los motivos de exclusión, consignados en las encuestas de los donantes del Banco de Sangre del Hospital Militar Central, tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las variables utilizadas en el estudio

Variable	Categorías	Definición operacional	Escala de medición
Sociodemográfica			
Sexo	Femenino o masculino	Respuesta al cuestionario predonación	Nominal
Edad	18-28		
	29-39		
	40-50		
	51-61		
Sede de donación	Campus Cajicá	Respuesta al cuestionario predonación	Nominal
	Calle 100		
	Facultad de Medicina		
Temporalidad del diferimiento	Temporal	Respuesta al cuestionario predonación	Nominal
	Definitivo		
Motivo de diferimiento			
Posible problema infeccioso	Herpes simple	Respuesta al cuestionario predonación	Nominal
	Zona endémica de paludismo, viajero		
	Zona endémica de paludismo, residente		
	Micosis cutánea		
	Paludismo		
	Virosis		
	Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis		
	Amigdalitis		
	Infección		
	Vacuna de influenza		
	Toxoplasmosis		
	Virus del papiloma humano		

Continúa

Variable	Categorías	Definición operacional	Escala de medición
Otras enfermedades / problemas de salud	Hemoglobina baja		
	Hemoglobina alta		
	Soplo		
	Bajo peso con relación a la estatura		
	Peso menor a 50 kg		
	Reacción grave a la donación		
	Convulsiones, desmayos, epilepsia		
	Enfermedad autoinmune		
	Hipoglicemia		
	Mareos frecuentes		
	Sobrepeso		
	Taquicardia		
	Depresión		
	Ganglios inflamados		
	Enfermedad congénita		
	Reacción adversa a la donación		
	Síncope		
	Enfermedad cardiaca		
	Enfermedad mental		
	Fiebre		
	Hipertensión		
	Mareos frecuentes		
	Trastorno neurológico		
	Accidente de riesgo biológico		
	Hepatitis después de los 12 años		
	Amalgama simple		
	Hiperglicemia		
	Vértigo		
	Legrado		

Continúa

Variable	Categorías	Definición operacional	Escala de medición
Causas conductuales	Homosexuales		
	Pareja nueva en menos de 6 meses		
	Pareja ocasional en menos de 6 meses		
	Relaciones bisexuales		
	Consumo de marihuana habitual		
	Consumo de marihuana por probar		
	Piercing		
	Dos parejas sexuales sin protección		
	Drogadicción		
	Promiscuidad		
	Acupuntura		
	Pareja de alto riesgo		
	Relación sexual ocasional sin protección		
	Perforación de oreja		
	Relaciones con prostitutas		
	Tatuaje		
Farmacológicas	Tratamiento para acné		
	Antibiótico		
	Medicamento no autorizado		
	Profilaxis odontológica		
	Hormona de crecimiento		
	Antimicótico		
	Antiparasitarios		
Quirúrgicas	Cirugía mayor		
	Cirugía menor		
Técnicas	Donación anterior		
	Falta de tiempo		
	Menor de edad		
	Venopunción no lograda		
	Vena difícil acceso		
	Rechazo anterior		
	Procedimiento estético		

Resultados

Se obtuvo un total de 473 donantes diferidos tanto de modo temporal como definitivo (tabla 2). Se encontró que las causas más prevalentes fueron las temporales (n=414), como se muestra en la figura 1.

El grupo etario de mayor participación fue el de los 18 a 28 años. La sede Calle 100 fue la que aportó la mayor cantidad de personal (tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población de estudio

Total de la población diferida (N=473)	n
Grupo etario	
18-28	437
29-39	18
40-50	14
51-61	4
Sexo	
Femenino	248
Masculino	225
Sede	
Campus Cajicá	112
Calle 100	253
Facultad Medicina	108

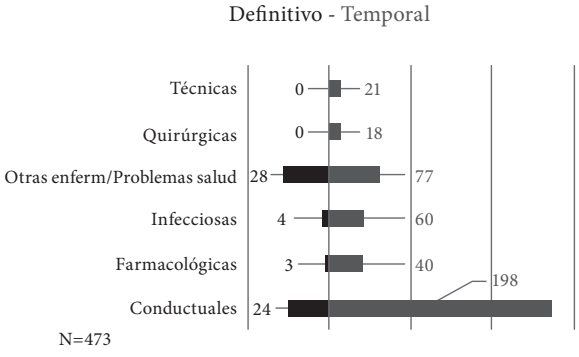


Figura 1. Comparación del tipo de diferimiento, según temporalidad: definitivo-temporal

Entre los motivos de diferimiento, las causas conductuales fueron las más frecuentes, de las cuales, pareja nueva en menos de 6 meses fue la causa de mayor prevalencia en el grupo etario de 18-28 años (67%), tal como se muestra en la figura 2.

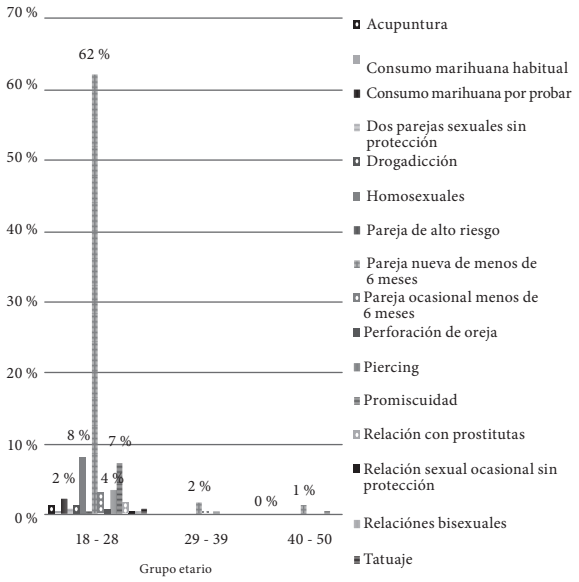


Figura 2. Porcentaje de causas de diferimiento conductuales por grupo etario.

Según el sexo de los participantes, el sexo masculino presentó las mayores causas de diferimiento conductuales; mientras el sexo femenino mostró la principal causa de diferimiento por otras enfermedades u otros problemas de salud (figura 3).

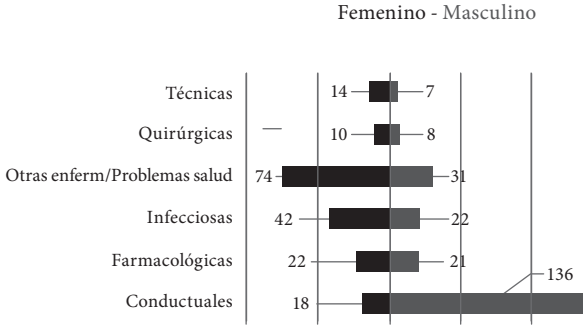


Figura 3. Comparación de causas de diferimiento según el sexo: masculino - femenino.

Entre los grupos etarios establecidos, el grupo de 18-28 años presentó la mayor cantidad de causas de diferimiento. Las causas conductuales fueron la principal razón para el diferimiento (n=212), como se muestra en la figura 4.

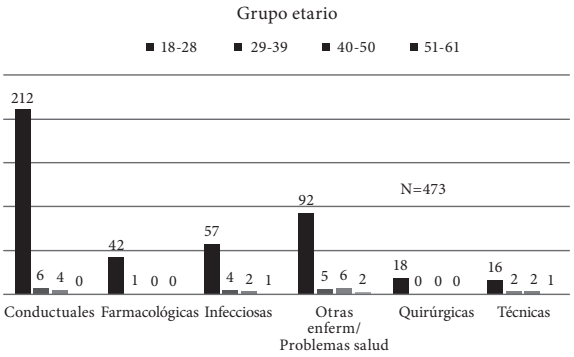


Figura 3. Causas de diferimiento por grupos etarios.

Discusión

En Colombia, según cifras del Instituto Nacional de Salud, para el año 2010, los bancos de sangre del país atendieron 868 701 donantes potenciales, de los cuales 16 % (136 948) debieron ser diferidos (5). Un donante diferido es aquel considerado no apto para la donación de sangre, lo cual se determina mediante encuesta, entrevista y examen físico. Los donantes pueden ser diferidos de manera temporal o definitiva. Son diferidos de manera definitiva quienes tienen antecedente de resultados de pruebas confirmatorias o complementarias que sugieran infección o no sea posible definir su condición. Tales personas deben ser dirigidas y orientadas a los servicios de atención en salud (6-8).

De acuerdo con reportes de 28 países del Caribe y América Latina, más de 1,2 millones de donantes potenciales fueron diferidos en 2005. En inversión de tiempo por parte del personal de los servicios de donaciones, aquello equivale a 1200 horas/día para entrevistar individuos que no se encuentran en condiciones de donar sangre; además de la pérdida en insumos utilizados en la colecta y procesamiento de aproximadamente 230 000 unidades descartadas en este mismo año, por resultados de reactividad positiva en pruebas de laboratorio (9).

A nivel nacional, en 2015, se atendió un total de 983 823 donantes de sangre, de los cuales 1,4 % fueron autoexcluidos pre-donanción; 2,8 % fueron diferidos permanentemente y 15 %, diferidos temporalmente. El porcentaje total de donantes aceptados fue 80,9 % (10). En 2017, en Colombia, se contaron cerca de 120 000 unidades de sangre donadas, con un incremento anual de donaciones de sangre de 7,0 %, en promedio (10).

En un reciente estudio realizado en Medellín, Colombia, en el cual se identificaron los motivos más frecuentes de diferimiento de sangre en una población de donadores, se evidenció que, en un periodo de seis meses, un total de 1050 donantes fueron diferidos. De estos, 92 % presentaron diferimiento temporal y 8 % fueron excluidos definitivamente. Entre las causas más comunes se encontraban, por un lado, pareja sexual nueva (24,9 %) y hemoglobina fuera de rango [10 %] (11).

De igual forma, una investigación realizada en Guatemala, cuya finalidad fue conocer las razones de las personas para donar sangre voluntariamente o no hacerlo, se encontró que, de los donantes que aceptaron participar de la encuesta, 10 % fueron diferidos. Los motivos más relevantes correspondieron a uso de sustancias psicoactivas (28,2 %), bajo peso corporal (15,3 %) y bajos niveles de hemoglobina (10,26 %). Además, en la misma encuesta, 56,4 % respondieron estar dispuestos a cambiar conductas o estar más pendientes de las causas por las que no habían podido donar sangre (12).

En el presente estudio se observaron resultados similares, pues se encontró que el mayor porcentaje de la población de diferidos (88 %) fue por causas temporales y 12,5 % presentaron causas para diferimiento definitivo. Entre estas causas, las conductuales se presentaron en mayor porcentaje (46,9 %), en las tres sedes evaluadas. Asimismo, la principal razón para diferir la donación fue pareja nueva en menos de seis meses (65 %, causa temporal), seguida de preferencia sexual homosexual (8 %, diferimiento definitivo) y promiscuidad (8 %, diferimiento temporal), uso de piercing (4 %, diferimiento temporal), pareja ocasional en menos de seis meses (4 %, diferimiento temporal), como se reportó en la tabla 3.

Además, se encontró asociación significativa entre causas de diferimiento y el sexo del donante ($p=6,9x10^{-7}$), en los cuales hay motivos más frecuentes en mujeres y otros en hombres: otras enfermedades y problemas de salud (15,6 % en mujeres frente a 6,6 % en hombres), cuya causa más frecuente fue tener peso de menos de 50 kg, hemoglobina baja, mareos frecuentes (causas de diferimiento temporal) o

presencia de soplo y arritmia cardiaca; y las causas infecciosas (8,8 % en mujeres frente a 4,7 % en hombres), en las que se encontraron viajero o residente en zona endémica de paludismo, herpes simple y virosis, más evidentes en mujeres. Por otro lado, las causas conductuales se presentaron más en hombres (29 % frente a 18,2 % en mujeres), representadas por pareja nueva en menos de seis meses (diferimiento temporal), orientación sexual homosexual (diferimiento definitivo), promiscuidad y consumo marihuana por probar [causas de diferimiento temporal] (tabla 3, figura 2).

Con respecto a los niveles sanguíneos de hierro, el estudio realizado por Mantilla y su equipo, en 2012, evidenció que, en donantes a repetición, la concentración de hemoglobina disminuyó en el periodo de un año entre una donación y otra, sin sobrepasar los límites establecidos; y las mujeres presentaron las concentraciones más bajas, ya que el sexo femenino tiene mayores requerimientos fisiológicos, pérdidas mensuales constantes y pocas reservas de hierro (13).

Entre otras de las causas de diferimiento de donantes de sangre, se encuentran las reacciones adversas graves. Esto puede deberse a la extracción de volúmenes excesivos en personas con bajo peso, por lo que se requiere un peso corporal mínimo de 50 kg para la donación de sangre; aquellos que hayan perdido más de 10 kg de forma involuntaria en los seis meses previos a la donación deben ser diferidos y enviados para evaluación clínica, ya que se encuentran asociados a patologías que ameritan estudios de mayor profundidad (14).

En el presente estudio, las causas más prevalentemente encontradas de diferimiento temporal en mujeres fueron peso menor a 50 kg y hemoglobina baja; hallados principalmente en el grupo poblacional de 18-28 años, lo cual puede deberse a factores nutricionales y hábitos alimenticios en este grupo de edad, además sugiere la necesidad de una evaluación clínica que permita ampliar estudios y aclarar posibles patologías.

De acuerdo con un estudio realizado en Colombia sobre las características hematológicas de donantes, se logró detectar estados carenciales de depósitos de hierro (ferropenia sin anemia) evaluados mediante el índice receptor soluble de transferrina y ferritina sérica, encontrados en 88 % de los donantes evaluados; mientras solo 12 % arrojaron depósitos adecuados de hierro (15).

Estos resultados concuerdan con un estudio realizado en Medellín, Colombia, sobre la medición del hierro corporal en donantes habituales de un banco de sangre. Se encontró que el 76,9 % de la población estudiada presentaba bajos consumos de hierro diario (12,4 mg/día). Los adolescentes (18-20 años) fueron los que presentaron valores más bajos de ingesta, lo cual puede influir negativamente en la recuperación posdonación de las reservas del mineral y, más aún, si previamente se encontraban con bajas reservas (16).

Por otro lado, se reporta que el grupo poblacional de adolescentes presenta menor consumo de micronutrientes, probablemente debido a hábitos alimenticios inadecuados, consumo frecuente de productos no saludables y, más aún, aquellos jóvenes que por sus estudios residen lejos del entorno familiar (17).

A pesar de que la ferropenia sin anemia es un estado difícil de diagnosticar debido a la baja sensibilidad de métodos convencionales y a que los métodos utilizados para su detección son costosos y no rutinarios, es importante realizar promoción y prevención del consumo de este micronutriente en la dieta diaria, con el fin de evitar de forma temprana estados carenciales que lleven a la anemia y puedan afectar la salud de potenciales donadores de sangre (13).

Como han demostrado estudios sobre el descenso de la hemoglobina tras donaciones repetidas, es importante verificar los parámetros hematológicos, con el fin de mantener condiciones de salud óptimas y permitir, con esto, la repetitividad de los donantes (13).

En cuanto al grupo etario, no se encontró asociación significativa (p=0,09) frente a las causas de diferimiento. Sin embargo, la mayor prevalencia de dichas causas fue hallada en el grupo de los 18-28 años, entre los cuales, las causas conductuales fueron las principales, debido a que son los que demuestran mayores prácticas de riesgo para la donación de sangre, como quedó claro a partir de la figura 3.

De acuerdo con el conocimiento acerca de la donación de sangre, en un estudio realizado en

Barbados, UK, se obtuvieron encuestas sobre el conocimiento general, actitudes y prácticas hacia la donación de sangre. Entre las deficiencias de conocimiento en la población evaluada, se encontraban: requisitos para donación, factores de diferimiento, donaciones anuales máximas y los tipos de sangre de donantes y receptores universales. Los autores reportaron que estas ideas erróneas probablemente conducen a una negación frente a la donación y a una mayor causa de diferimiento. Asimismo, los puntajes más altos en conocimiento sugieren un avance en las prácticas de donación de sangre, argumentando que las campañas nacionales de educación, son útiles para aumentar el conocimiento y la optimización de las donaciones, en especial para aquellos que no son donantes frecuentes (18).

De acuerdo con los indicadores de la Red de Sangre, en Colombia, en 2014, del total de donantes, 19,6 % fueron voluntarios habituales y 52,1 % voluntarios de primera vez. Según la política nacional de sangre, las mayores donaciones deben corresponder al donante repetitivo o habitual, lo cual busca aumentar la disponibilidad, oportunidad y acceso y, en consecuencia, disminuir morbilidad y mortalidad asociadas a la donación de sangre y la transfusión (7,19).

Por otra parte, es importante recordar el papel que cobran las campañas y jornadas de donación abiertas a la comunidad. En el caso de la Cruz Roja Colombiana, durante la valoración de los donantes se han reportado, con frecuencia, condiciones patológicas como hipertensión, arritmias cardiacas y anemia, las cuales eran desconocidas para los donantes. Esto, en últimas, resultó en una detección temprana de tales patologías y permitió su tratamiento oportuno (20).

Conclusiones

En el presente estudio, se encontró que la principal causa de diferimiento en la donación de sangre se encuentra en los motivos agrupados como causas conductuales, observados principalmente en el grupo etario de 18-28 años, que representa el mayor porcentaje de donantes potenciales de sangre.

Por lo anterior, es importante realizar asesoría y educación en cuanto al conocimiento de los motivos de diferimiento de donación de sangre, los cuidados y riesgos de donar sangre y la responsabilidad ética frente al receptor; además de la posibilidad de autoexclusión pre- y posdonación, enfocándose en la población en general, con atención especial a los potenciales donadores voluntarios correspondientes a edades entre 18 y 28 años, con el fin de que mantengan condiciones de vida saludables y puedan postularse sin diferimiento para la donación de sangre y con esto disminuir el riesgo de afectarse a sí mismos y a terceros (21).

Referencias

1. Contreras M, Martínez M. Medicina transfusional en el siglo XXI, Rev Médica Clínica Las Condes. 2015; 26(6):726-43.
2. El Heraldo [sede Web]. "En Colombia hay un déficit en donantes de sangre": Cruz Roja [Internet]. [Citado el 11 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.elheraldo.co/salud/en-colombia-hay-un-deficit-en-donantes-de-sangre-cruz-roja-372515
3. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit Bundesgesundheitsbl. Hygienebedingungen bei Spendeprozessen und deren mikrobiologische Überwachung. 2015; 58(11):1346-8. Doi: doi.org/10.1007/s00103-015-2249-8
4. OPS, OMS. 29ª Conferencia Sanitaria Panamericana. 69ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas [Internet]. [Actualizado en 2017; consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34430/CSP29-INF-7-C-s.pdf?sequence=14&isAllowed=y
5. Ministerio de Salud de Colombia. Decreto 1571 de 1993 [Internet]. [Consultado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%20%201571%20DE%201993.pdf
6. PanAmerican Health Organization. Progress report on the regional Initiative for blood safety and plan of action for 2006-2010. 46th Directing Council. 57th Session of the Regional Committee. Document CD46/16. Washington [DC]. 2005.
7. Guía para la selección de donantes de sangre en Colombia. Instructivo para diligenciamiento de la encuesta. Bogotá: Instituto Nacional de Salud. 2012.
8. Barreiro KF, Tovar CE. Causas de diferimiento y métodos de seguimientos de donantes potenciales y voluntarios repetitivos de la unidad de apoyo al banco de sangre del Hospital Universitario San Ignacio

[Internet] [Pregrado]. [Bogotá DC]: Universidad Javeriana; 2006 [citado el 11 de diciembre de 2019]. Disponible en http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/8921

9. Pan American Health Organization. Improving blood availability and transfusion safety in the Americas. 48th Directing Council. 60th Session of the Regional Committee, Document CD48/11. Washington [DC]. 2008.
10. Instituto Nacional de Salud. Coordinación red nacional de bancos de sangre y servicios de transfusión [Internet]. [Actualizado en 2016; consultado el 11 de diciembre de 2019]. Disponible en https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/ins-informe-anual-red-sangre-2015.pdf.
11. Alzate L. Motivos más frecuentes de diferimiento en donantes de sangre Hospital General de Medellín. 2016. Trabajo investigativo.
12. López A, Alfaro L, Juárez M. Razones por las que las personas donan o no donan sangre en Guatemala. Revista de Medicina Interna. 2015; 19(3):1-7.
13. Mantilla C, Cardona J, Pérez R. Caracterización clínica y hematológica de donantes a repetición de un banco de sangre de Medellín, Colombia, 2011. Medicina y Laboratorio. 2012; 18(9):459-70.
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Elegibilidad para la donación de sangre: Recomendaciones para la Educación y Selección de Donantes potenciales de Sangre. Washington [DC]: OPS; 2009.
15. Coy L, Castillo M, Mora A, Munevar A, Peña Y. Características hematológicas de donantes de sangre de Bogotá, D.C., Colombia (2600 m). Revista Med. 2007; 15(1):40-7.
16. Mantilla C, Pérez R, Cardona J. Hierro corporal en donantes habituales de un banco de sangre de Medellín-Colombia. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2014; 30(3):233-47.
17. El Ansari W, Stock C, Mikolajczyk RT. Relationships between food consumption and living arrangements among university students in four European countries - a cross-sectional study. Nutr J. 2012; 11:28. Doi: 10.1186/1475-2891-11-28.
18. Atherley A, Taylor C, Whittington A, Jonker C. Knowledge, attitudes and practices towards blood donation in Barbados. Transfusion Medicine. 2016; 26(6):415-21. Doi: https://doi.org/10.1111/tme.12359
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe nacional de indicadores red nacional bancos de sangre y servicios de transfusión Instituto Nacional de Salud [Internet]. [Consultado el 19 de diciembre de 2018]. Disponible en https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/ins-informe-anual-red-sangre-2014.pdf
20. Cruz Roja Colombiana. Día mundial del donante de sangre [Internet]. [Actualizado en 2017; consultado el 19 de diciembre de 2018]. Disponible en http://www.cruzrojacolombiana.org/centro-de-informacion/requisitos-para-donar-sangre
21. Flanagan P. The code of ethics of the international society of blood transfusion. International Society of Blood Transfusion (ISBT). Blood Transfus. 2015; 13(4):537-8.

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 85 - 94

CC BY NC ND

Diagnóstico temprano de la enterocolitis necrotizante, por medio de la proteína I-FABP y otros biomarcadores

Stephany Ramírez Ramírez[a] ■ Sandra Liliana Rodríguez Martín[b]

Resumen: La enterocolitis necrotizante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal adquirida más frecuente en la población neonatal, principalmente, recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacer y genera una alta tasa de mortalidad. Su patogénesis no es clara, sin embargo, se han reconocido varios factores asociados con su desarrollo: prematurez, restricción del crecimiento intrauterino, alteraciones en la colonización bacteriana, alimentación con leche de fórmula, uso de probióticos, asfixia neonatal e isquemia intestinal. Estos factores contribuyen a la alteración del microbioma intestinal y estimulan una respuesta inflamatoria no controlada. A pesar de las medidas preventivas, la mortalidad es elevada (20-50 %), así como el desarrollo de complicaciones como sepsis, colestasis, desnutrición, síndrome de intestino corto y alteraciones en crecimiento y neurodesarrollo (3 %). El objetivo de este artículo de revisión fue identificar estudios en los cuales se utilizaron biomarcadores para diagnóstico y seguimiento de la ECN, a fin de identificar el más eficaz para un diagnóstico oportuno. Los criterios de selección incluyeron artículos cualitativos, cuantitativos y metaanálisis, en inglés y portugués, publicados en los últimos 10 años. Se determinó que, a diferencia de otros biomarcadores, la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP), ubicada principalmente en las vellosidades de los enterocitos, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de pacientes con ECN.

Palabras clave: enterocolitis necrotizante; biomarcadores; prematurez.

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2019 **Fecha de aprobación:** 3 de julio de 2019

Cómo citar: Ramírez Ramírez, S., y Rodríguez Martín, S. L. (2019). Diagnóstico temprano de la enterocolitis necrotizante, por medio de la proteína I-FABP y otros biomarcadores, *Semilleros Med, 13*(1), 85-94

a Estudiante de X semestre de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

b Directora académica del Centro de Investigaciones de Medicina y Ciencias de la Salud; Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Stephany Ramírez Ramírez: u0401740@unimilitar.edu.co. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00, Bogotá DC, Colombia.

EARLY DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS, THROUGH PROTEIN I-FABP AND OTHER BIOMARKERS

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most frequent acquired gastrointestinal disease in the neonatal population, mainly by preterm infants with low birth weight. This disease has a high mortality rate and its pathogenesis is unclear, however, several factors associated with its development have been recognized: prematurity, intrauterine growth restriction, alterations in bacterial colonization, formula feeding, use of probiotics, neonatal asphyxia and intestinal ischemia. These factors contribute to the alteration of the intestinal microbiome and stimulate an uncontrolled inflammatory response. Despite preventive measures, mortality is high (20-50%), as well as the development of complications such as sepsis, cholestasis, malnutrition, short bowel syndrome, and alterations in growth and neurodevelopment (3%). The objective of this review article is to identify studies in which biomarkers were used for NEC diagnosis and follow-up, in order to identify the most effective one for a timely diagnosis. Selection criteria included qualitative, quantitative, and meta-analysis articles, in English and Portuguese, published in the last 10 years. Unlike other biomarkers, the intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), located primarily in the enterocyte villi, was found to have high sensitivity and specificity in diagnosing patients with NEC.

Keywords: necrotizing enterocolitis; biomarkers; prematurity

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la patología abdominal más grave en recién nacidos con bajo peso al nacer, se presenta entre el 2% y el 10 % de los neonatos, especialmente en las dos primeras semanas de vida (1,2). El primer caso descrito se reportó hace más de 200 años en el Hospital Des Infants Trouves, en París, por el Dr. Charles Billard, quien describió un íleon terminal eritematoso e inflamado, con una mucosa fiable y cubierta de sangre (2). El término de enterocolitis necrotizante se estableció en 1952 por Schmidt y Kaiser en un informe de 85 casos de pacientes recién nacidos con síntomas abdominales, deposiciones con sangre y evidencia de patología intestinal que denominaron, en principio, "enterocolitis ulcerosa necroticans" (2).

Se ha establecido que el principal factor de riesgo para el desarrollo de ECN es la prematurez que cursa con manifestaciones clínicas como vómito, intolerancia alimentaria, sangre en materia fecal, distensión abdominal, ictericia, apnea y bradicardia (3). Sin embargo, estos signos sistémicos no son específicos de le enfermedad (4), por lo cual se requiere apoyo, por medio de pruebas complementarias. En los hallazgos de laboratorio encontramos aumento de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva, amiloide sérico, trombocitopenia, anemia, coagulopatía, acidosis metabólica, hipoxia e hiperbilirrubinemia. En cuanto a los hallazgos radiológicos se observa engrosamiento de la pared intestinal, dilatación de asas, neumatosis intestinal y presencia de aire en el sistema venoso portal; hallazgos descritos desde 1951 por el radiólogo Arthur Steinen (1,2).

Epidemiología

La ECN presenta una alta tasa de mortalidad, a nivel mundial, particularmente en pacientes prematuros con muy bajo peso al nacer [menos de 1500 g] (2,5), con una incidencia de 6-7 % (3) y una mortalidad que oscila entre el 30 % y el 50 % (6,7).

Solo 10 % de los pacientes son bebés nacidos a término y, en la mayoría de los casos, adicionalmente, cursan con cardiopatía congénita, restricción grave del crecimiento intrauterino, alteraciones de la coagulación, gastrosquisis, infección congénita por herpes, cuadros sépticos, convulsiones e hipoglicemia (8).

Fisiopatología

La etiología de la ECN es desconocida. Sin embargo, entre los elementos importantes identificados se encuentran inmadurez intestinal, alimentación con leche de fórmula, alteración del microbioma intestinal, inflamación, isquemia local, lesión por reperfusión e hipoxia, que desencadenan un proceso isquémico y necrótico de la pared intestinal (9).

La inmadurez intestinal permite una respuesta inflamatoria excesiva, dentro de la cual tiene un papel importante la señalización bacteriana mediada por receptores 4 tipo Toll (TLR4) (9,10), asociada a una reducción en la reparación de la mucosa. Esto permite la translocación de bacterias a la circulación, donde, por medio del contacto con el revestimiento de los vasos mesentéricos, genera una disminución de moléculas vasodilatadoras, como el óxido nítrico (2,11). Todo esto favorece los procesos de vasoconstricción e isquemia celular. Estudios en ratones, han demostrado que la activación de TLR4 inhibe la proliferación de enterocitos (12), así como los procesos de estrés y apoptosis en células madre intestinales (13).

Por otro lado, se ha demostrado una disminución significativa de linfocitos y receptores para células T intraepiteliales, junto con un aumento del factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α) y el transportador de glucosa 1 (GLUT1), en el estudio de muestras de resección quirúrgica de pacientes con ECN en comparación con un grupo de control con buena salud (9,10).

Manifestaciones clínicas

Esta patología puede tener una presentación clínica variable, con síntomas poco específicos. En la mayoría de los casos (90 %), aparecen después del inicio de la alimentación enteral, en pacientes que habían estado sanos (5).

El cuadro clínico usual es un paciente pretérmino, sano, con adecuada ganancia de peso y tolerancia alimentaria. El tiempo de inicio de la sintomatología en prematuros es, en promedio, 14 días y, en pacientes a término, menor de 7 días (3).

La necrosis se presenta de forma fulminante con un compromiso de más del 75 % del intestino. De estos pacientes, el 19 % llegan a requerir una intervención quirúrgica (1).

Hasta el momento, como criterios de diagnóstico, se han establecido hallazgos radiológicos debidos a neumoperitoneo y dilatación intestinal. Sin embargo, estos no son patognomónicos de la ECN (14,15). Por otro lado, de acuerdo con sus manifestaciones clínicas, Bell estableció, en 1978, tres estadios para la ECN, modificados posteriormente por Walsh y Kliegman, en 1986 (tabla 1). Esta estadificación permite guiar la conducta clínica o quirúrgica; sin embargo, presenta ciertas limitaciones en la práctica diaria. Por ello, se utiliza, principalmente, para la clasificación de grupos de estudio en ensayos clínicos o epidemiológicos (16).

Tabla 1. Clasificación de la ECN, realizada por Bell y modificada por Walsh y Kliegman

Estadio	I (sospecha)	IIA (leve)	IIB (moderada)	IIIA (grave)	IIIB (grave)
Signos sistémicos	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	Acidosis leve, trombocitopenia	Apnea, acidosis metabólica, hipotensión, oliguria, CID	Shock
Signos abdominales	Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces, o fresca por recto	Distensión abdominal moderada, ausencia de peristaltismo, sangre abundante en heces	Edema de pared abdominal, masa palpable	Edema de pared abdominal, con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de peristaltismo
Signos radiológicos	Normal o con íleo leve	Íleo, dilatación de asas y neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta y ascitis temprana	Ascitis severa, asa fija, sin aire libre	Aire libre subdiafragmático y neumoperitoneo

Fuente: Gasque-Góngora. Rev Mex Pediatr. 2016; 82(5):175-85. (3).

Metodología

Se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con los términos ((necrotizing enterocolitis) OR enterocolitis necrosante) AND biomarkers) OR biomarcadores) AND I-FABP)). Se encontraron 117 artículos (44 repetidos). Se excluyeron 51, por criterios de exclusión que tuvieron en cuenta estudios que incluían lesiones intraabdominales agudas por causas diferentes o que no cumplían con el criterio de tiempo que se había establecido para la búsqueda (figura 1).

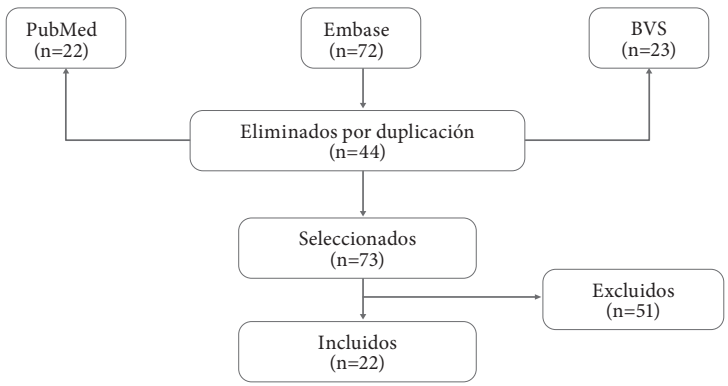


Figura 1. Artículos encontrados en la búsqueda en bases de datos y clasificación de los resultados.

Resultados

Un biomarcador es cualquier sustancia que sirve de indicador para medir e identificar procesos biológicos, patológicos o inflamatorios, entre otros, y permite establecer una intervención terapéutica (17). Cheung y sus colaboradores proponen las siguientes características para un biomarcador ideal: (a) tener alta especificidad y valor predictivo positivo; (b) proporcionar un puntaje de probabilidad que permita orientar el manejo médico y la toma de decisiones; (c) permitir identificar tempranamente el proceso infeccioso y su ubicación; y (d) permitir predecir la gravedad de la infección y su agente etiológico. A su vez, el biomarcador debe permitir realizar el seguimiento, el pronóstico y medir el índice de mortalidad de la enfermedad (18).

Proteínas de unión a ácidos grasos citosólicos (FABP)

De acuerdo con lo anterior se reconocen ciertos biomarcadores que cumplen, en su mayoría, con aquellas características. Entre estos, se encuentran las proteínas de unión a ácidos grasos citosólicos (FABP), identificadas en 1972 por Ockner. Estas proteínas citoplasmáticas se encuentran conformadas por una única cadena polipeptídica de 127 a 135 aminoácidos, cuya función radica en la unión de ácidos grasos de cadena larga, para su posterior oxidación mitocondrial y almacenamiento en el retículo endoplasmático (19).

Se han descrito nueve isoformas de la familia de proteínas FABP de acuerdo con el órgano o tejido donde fueron identificadas inicialmente, por su alta concentración en ellos. De ese modo, pueden ser hepáticas, cardiacas, intestinales o del tejido adiposo y la epidermis, entre otras (20).

Las proteínas FABP comparten ciertas características que las convierten en un biomarcador casi ideal, como su baja masa molecular, su alta especificidad, su solubilidad en plasma y su velocidad de liberación en sangre y eliminación renal (19).

La proteína de unión a ácidos grasos intestinal (I-FABP)

La proteína de unión a ácidos grasos intestinal (I-FABP), una proteína soluble, con peso molecular de 12-15 kDa (21), constituye el 2,0 % del citoplasma del enterocito maduro y se ubica en las vellosidades intestinales (19,22-24), con una mayor expresión en el yeyuno distal (25). Su función se relaciona con la captación y catabolismo de ácidos grasos (21).

La I-FABP tiene una vida media plasmática corta, lo cual permite diferenciar una lesión isquémica de gran extensión (26,27) de una lesión segmentaria focal, en la cual no hay un aumento significativo de este biomarcador (9,10,14,28).

Luego de un proceso isquémico agudo, asociado a lesión de las células mesentéricas, la proteína I-FAPB es liberada rápidamente en el torrente sanguíneo (24,29), junto con otras sustancias propias del intestino como la actina del músculo liso (30), las cuales son filtradas a nivel renal. Por tanto, la concentración de I-FABP puede medirse tanto en la sangre como en la orina (21).

En algunos estudios, se ha encontrado una correlación entre los niveles de I-FABP, junto con otros biomarcadores como la proteína de unión a ácidos grasos hepáticos (L-FABP), la claudina-3 y el factor 3 del trébol [TFF-3] (14), las cuales han demostrado una alta eficacia en la identificación de isquemia intestinal (26).

El uso combinado de estos biomarcadores, por medio de la puntuación de LIT, permite diferenciar los pacientes con ECN grave, que requieren intervención quirúrgica, de los neonatos sépticos. Tiene una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 100 % (31-34).

I-FABP sérica. En un metaanálisis reciente, se concluyó que la I-FABP sérica es un biomarcador válido para el diagnóstico de ECN (6,35). Guthmann y su equipo (36) encontraron una relación directamente proporcional entre los niveles de I-FABP séricos en etapas iniciales de ECN en estadios II y III, en comparación con ECN en estadio I (22,37), lo cual permite identificar a los pacientes

con mayor riesgo de mortalidad. En cuanto al manejo quirúrgico, los niveles séricos de I-FABP se correlacionaron con la extensión y la longitud de la resección intestinal (38).

I-FABP urinaria. Los niveles de I-FABP en orina en pacientes con sospecha de ECN tuvieron alta correlación con los niveles detectados posteriormente en suero, en pacientes diagnosticados con la enfermedad (22,39,40), que requirieron cirugía o fallecieron, en comparación con los que tuvieron un manejo conservador (41).

La proporción I-FABP – creatinina, en las primeras 90 horas de vida, fue significativamente más alta en los pacientes que desarrollaron ECN grave (estadios II y III), que en los que presentaron sepsis (14,22,42,43). Con ello, se logró establecer un valor predictivo positivo del 100 % (42).

Se ha demostrado que la medición de I-FABP sérica es más rápida; sin embargo, la medición en orina, debido a su almacenamiento en la vejiga, permite una mayor concentración de la proteína, incluso después finalizada la lesión intestinal (39).

De acuerdo con estudios realizados en neonatos con ECN, comparados con un grupo control, se establecieron diferentes valores de corte para I-FABP sérica e I-FABP urinaria, en diferentes momentos del desarrollo de la enfermedad, como se detalla a continuación:

- Para el diagnóstico de ECN el valor de corte por I-FABP en suero fue 9,0 ng/ml y por I-FABP en orina fue 218 ng/ml (37).
- Para enfermedad complicada (pacientes que requirieron intervención quirúrgica o fallecieron), los valores de corte fueron 10 ng/ml para I-FABP en suero y 232 ng/ml para I-FABP en orina (37).
- Para diferenciar a los neonatos con ECN de los casos sospechosos, Thuijls y su equipo establecieron como valor de corte únicamente para I-FABP en orina 2,20 pg/nmol de creatinina. Para aquel estudio, se reportó un aumento de la sensibilidad y especificidad hasta un 93 % y 90 %, respectivamente, si adicionalmente se relacionaban los valores de I-FABP urinaria con incrementos en claudina-3 urinaria y calprotectina fecal (41).

Finalmente, ante el diagnóstico, los signos radiológicos tempranos, como la distensión de asas intestinales, no son patognomónicos de la ECN (14), puesto que el uso de la radiografía abdominal para la identificación de neumoperitoneo como diagnóstico de ECN presenta una sensibilidad y especificidad de apenas 54,5 % y 92,3 %, respectivamente (44). A diferencia de los valores de I-FABP urinaria en pacientes con ECN, que presentó una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 100 % (45).

La I-FABP y factores de riesgo para ECN

En otros estudios, realizados con I-FABP de muestras de sangre de cordón umbilical, se encontró que los neonatos con restricción del crecimiento uterino (RCIU) a término tenían concentraciones similares en comparación con el grupo control, lo cual descarta la RCIU como un factor de riesgo para desarrollo de ECN (27).

Con respecto a la alimentación, en un estudio en recién nacidos prematuros alimentados con leche materna frente a recién nacidos prematuros alimentados con leche de fórmula, se encontró que los niveles urinarios de I-FABP en este último grupo eran más altos. Ello sugiere una alteración en el desarrollo de la mucosa intestinal en los recién nacidos que reciben fórmula (46). Al contener altos niveles de ácidos grasos libres, las fórmulas lácteas pueden generar toxicidad en los enterocitos, lo que contribuye al desarrollo de ECN; sin embargo, no existe un consenso claro sobre el tema (11).

Ahora bien, el uso de probióticos como *Lactobacillus acidophilus* tuvo un efecto protector ante el desarrollo de ECN, en estudios realizados con roedores prematuros sometidos a la enfermedad y monitorizados con niveles de I-FABP y L-FABP (36). No obstante, se han reportado casos de bacteriemia en neonatos prematuros que recibieron probióticos, por lo cual sigue siendo desconocida la seguridad y el uso de estos en la prevención del desarrollo de ECN (47).

La I-FABP frente a otros biomarcadores

Dentro de la búsqueda realizada se encontraron diferentes biomarcadores utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la ECN.

Con respecto a los niveles de I-FABP en relación con los niveles de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y el amiloide sérico, no se encontró una correlación para el diagnóstico temprano. Sin embargo, demostraron ser útiles en el seguimiento de la enfermedad y la suspensión temprana del manejo con antibióticos en las primeras 24 horas (14).

En estudios realizados con IL-8, como nivel de corte para la identificación de pacientes con ECN grave se establecieron valores de 0,45-1,78 ng/ml, con una sensibilidad de 83-90,5 % y una especificidad de 59,2-82 % (31,33). No obstante, los resultados no fueron superiores a los encontrados con la proteína de unión a ácidos grasos del hígado [L-FABP] (25). Por otro lado, se encontró una relación entre los valores de I-FABP e IL-6, con un aumento significativo de estas en las primeras ocho horas posteriores a la aparición de los síntomas (39).

En muestras fecales, se han estudiado como biomarcadores la calprotectina fecal y la proteína S100A12. La calprotectina fecal por sí sola no presenta alta especificidad, ya que los valores de corte varían (entre 200 y 2000 mg/g), dependiendo directamente de la edad gestacional (14,47). A pesar de esto, la asociación de I-FABP con concentraciones de calprotectina fecal obtuvo un aumento en la sensibilidad y especificidad de 94 % y 79 %, respectivamente, para el diagnóstico de ECN (45,48).

En cuanto a la proteína S100A12, se reportaron niveles elevados entre 4 y 10 días antes del inicio de la lesión y hasta 2 semanas después. Sin embargo, los valores no son significativamente superiores a los registrados en pacientes sanos (14), por lo cual reportan baja especificidad (49).

Como antígeno de superficie, se ha estudiado el marcador de activación temprana CD69, presente en NK y neutrófilos, el cual se expresa rápidamente a los pocos minutos del contacto con productos bacterianos (14). Cheung y su equipo encontraron que el uso de CD69 como biomarcador para el seguimiento diario de sepsis neonatal y ECN generaba una sensibilidad y especificidad de 89 % y 98 %, respectivamente. A pesar de ello, se reportaron casos de niveles elevados del biomarcador en pacientes asintomáticos que no requirieron manejo médico (31), por lo cual se descarta, hasta el momento, como un biomarcador específico para ECN.

Otro biomarcador inespecífico es la procalcitonina. Dentro de la búsqueda bibliográfica, se encontró un estudio que evaluaba los niveles de procalcitonina asociados a procesos inflamatorios sistémicos como sepsis, dentro del cual se estableció como valor de corte 0,5 µg/l, en casos de pacientes con ECN y sepsis neonatal (50).

Actualmente, se encuentran en desarrollo otros estudios, en los cuales se analiza el micro-ARN, con el objetivo de localizar la región específica de lesión; los mediadores de estrés oxidativo, en sangre de cordón umbilical; compuestos orgánicos volátiles, por alteración de la flora fecal asociada al proceso inflamatorio, que han demostrado una buena sensibilidad (83 %) y especificidad (75 %); y el estudio del genoma humano y polimorfismos asociados con mayor susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. En este último caso, se ha encontrado mayor predisposición en varones negros (42,45) y pacientes con polimorfismos como NfκB1 o NfκB1A para en el desarrollo de ECN (5,9).

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos de esta revisión, se encontró que la proteína I-FABP es un biomarcador altamente eficaz para el diagnóstico oportuno de la enterocolitis necrotizante. Por su ubicación en las vellosidades del enterocito, permite identificar lesiones extensas de la mucosa intestinal. Sin embargo, en un estudio planteado por Reisinger y su equipo (51), se encontró que las concentraciones de I-FABP pueden no ser significativas en caso de lesiones focales.

A diferencia de los resultados obtenidos con otros biomarcadores, que evidenciaron de igual manera una alta sensibilidad y especificidad, la proteína I-FABP es el único biomarcador para el cual se estableció un valor de corte no solo como prueba diagnóstica, sino también como herramienta en el pronóstico de mortalidad en pacientes con sospecha de ECN.

Los datos analizados de esta revisión coincidieron con el estudio de Weitkamp y su equipo, con respecto a la superioridad de la prueba de I-FABP, en comparación con el uso de imágenes radiológicas en el diagnóstico temprano de enterocolitis necrotizante (45).

Conclusiones

Las concentraciones de I-FABP sérica se relacionan directamente con mayor riesgo de mortalidad en pacientes clasificados en estadios II y III, así como con la extensión de la lesión en la mucosa intestinal. La I-FABP urinaria sirve como un indicador altamente sensible y específico para evaluar el riesgo de deterioro clínico y la gravedad de pacientes con ECN. El uso rutinario de esta prueba en la práctica clínica puede orientar el manejo médico e, incluso, la necesidad de intervención quirúrgica en pacientes que lo requieran.

El uso por si solo de otros biomarcadores no ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la ECN. No obstante, la asociación de estos con niveles de concentración de I-FABP en etapas tempranas de la enfermedad, permite identificar el inicio de la lesión intestinal, así como también realizarle seguimiento.

Lo anterior podría indicar una modificación a futuro de la clasificación de los estadios planteados para ECN, con el fin de optimizar el diagnóstico oportuno en una etapa temprana de la enfermedad.

Dentro de los datos encontrados en esta revisión, no se realizaron estudios en población hispana, por lo cual se plantea la ampliación de datos adicionales en futuras revisiones de este tema.

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Ninguno reportado por los autores.

Referencias

1. Fernández I, Las Cuevas DE, Oria H. Protocolos de neonatología enterocolitis necrotizante neonatal. 2006; 468(S1):172S-8S.
2. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. Semin Pediatr Surg. 2018; 27(1):11-8.
3. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. Rev Mex Pediatr. 2016; 82(5):175-85.
4. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978; 187(1):1-7.
5. Demestre Guasch X, Raspall Torren F. Enterocolitis necrosante [Internet]. [Actualizado en 2008; citado el 7 de mayo de 2019]. Disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42.pdf
6. Cheng S, Yu J, Zhou M, Tu Y, Lu Q. Serologic intestinal-fatty acid binding protein in necrotizing enterocolitis diagnosis: A meta-analysis. Biomed Res Int. 2015; 2015. Doi: https://doi.org/10.1155/2015/156704
7. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 2011; 364(3):255-64.
8. Coran AG, Adzick NS. Pediatric surgery. Philadelphia [PA]: Elsevier Mosby; 2012. Pp.48.
9. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis. Neonatology. 2017; 111(4):423-30.
10. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research in necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev. 2016; 97:33-9.
11. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG et al. South Birmingham, AL 35233-1711; or Robin G. Am J Pathol. 2015; 185(7):4-16.
12. Sodhi CP, Shi X-H, Richardson WM, Grant ZS, Shapiro RA, Prindle T et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired beta-catenin signaling in necrotizing enterocolitis. Gastroenterology. 2010; 138(1):185-96.
13. Afrazi A, Branca MF, Sodhi CP, Good M, Yamaguchi Y, Egan CE et al. Toll-like receptor 4-mediated endoplasmic reticulum stress in intestinal crypts induces necrotizing enterocolitis. J Biol Chem. 2014; 289(14):9584-99.
14. Ng PC. Biomarkers of necrotising enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19(1):33-8.
15. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G et al. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. Quant Imaging Med Surg. 2017; 7(3):336-44.
16. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. Semin Fetal Neonatal Med. 2018; 23(6):370-3.

17. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18(1):56-64.

18. Ng PC, Ma TPY, Lam HS. The use of laboratory biomarkers for surveillance, diagnosis and prediction of clinical outcomes in neonatal sepsis and necrotising enterocolitis. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2015; 100(5):F448-52.

19. Choromańska B, Myśliwiec P, Dadan J, Hady HR, Chabowski A. Znaczenie kliniczne białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABPs) The clinical significance of fatty acid binding proteins [Internet]. [Citado el 29 de julio de 2019]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2011; 65:759-63.

20. Hertzel A V, Bernlohr DA. The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function. Trends Endocrinol Metab. 2000; 11(5):175-80.

21. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. Ann Transl Med. 2018; 6(17):341–341.

22. Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdeve O et al. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev. 2011; 87(10):659-61.

23. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2009; 44(11):2192–201.

24. Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. Clin Chim Acta. 2005; 352(1-2):15-35.

25. Benkoe TM, Mechtler TP, Weninger M, Pones M, Rebhandl W, Kasper DC. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Pediatr Surg. 2014; 49(10):1446-51.

26. Simões A, Figueira R, Gonçalves F, Mitidiero L, Castro e Silva O, Peiró J et al. Temporal profile of intestinal tissue expression of intestinal fatty acid-binding protein in a rat model of necrotizing enterocolitis. Clinics. 2016; 71(7):412-9.

27. Briana DD, Liosi S, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Marmarinos A et al. Cord blood intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) in full-term intrauterine growth restricted pregnancies. J Matern Neonatal Med. 2012; 25(10):2062-5.

28. Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, Brouwers HAA, Buurman WA, van Heurn E et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC). Freson K, editor. PLoS One. 2014; 9(6):e90834

29. Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2017; 12(6):821-36.

30. Evennett N, Cerigioni E, Hall NJ, Pierro A, Eaton S. Smooth muscle actin as a novel serologic marker of severe intestinal damage in rat intestinal ischemia–reperfusion and human necrotising enterocolitis. J Surg Res. 2014; 191(2):323-30.

31. Ng PC. An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018; 23(6):380-6.

32. Ng EWY, Poon TCW, Lam HS, Cheung HM, Ma TPY, Chan KYY et al. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants. Ann Surg; 258(6):1111-8.

33. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. J Clin Neonatol. 2014; 3(1):1-9.

34. Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HAA, Kramer BW, van Heurn LWE, Buurman WA, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid–binding protein in necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2012; 47(9):1640-5.

35. Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HAA, Kramer BW, van Heurn LWE, Buurman WA et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg. 2012; 47(9):1640-5.

36. Gonçalves FLL, Soares LMM, Figueira RL, Simões ALB, Gallindo RM, Sbragia L. Evaluation of the expression of I-FABP and L-FABP in a necrotizing enterocolitis model after the use of *Lactobacillus acidophilus*. J Pediatr Surg. 2015; 50(4):543-9.

37. Schurink M, Kooi EMW, Hulzebos CV, Kox RG, Groen H, Heineman E et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: A prospective cohort study. PLOS ONE. 2015; 10(3):e0121336. Doi: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121336

38. Heida FH, Hulscher JBF, Schurink M, Timmer A, Kooi EMW, Bos AF et al. Intestinal fatty acid-binding protein levels in Necrotizing Enterocolitis correlate with extent of necrotic bowel: results from a multicenter study. J Pediatr Surg. 2015; 50(7):1115-8.

39. Schurink M, Scholten IGH, Kooi EMW, Hulzebos CV, Kox RG, Groen H et al. Intestinal fatty acid-binding protein in neonates with imminent necrotizing enterocolitis. Neonatology. 2014; 106(1):49-54.

40. Mannoia K, Boskovic DS, Slater L, Plank MS, Angeles DM, Gollin G. Necrotizing enterocolitis is associated with neonatal intestinal injury. J Pediatr Surg. 2011; 46(1):81-5.

41. Thuijls G, Derikx JPM, van Wijck K, Zimmermann LJI, Degraeuwe PL, Mulder TL et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. Ann Surg. 2010; 251(6):1174-80.

42. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M. Urinary intestinal fatty acid-binding protein can distinguish necrotizing enterocolitis from sepsis in early stage of the disease. J Immunol Res. 2016; 2016:1-8. Doi: https://doi.org/10.1155/2016/5727312

43. Heida FH, Hulscher JBF, Schurink M, van Vliet MJ, Kooi EMW, Kasper DC et al. Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in NEC. J Pediatr Surg. 2015; 50(11):1837-41.

44. Villamil V, Fernández-Ibieta M, Gilabert Ubeda MA, Aranda García MJ, Ruiz Pruneda R, Sánchez Morote JM, et al. Correlación entre el neumoperitoneo y los hallazgos quirúrgicos y morbimortalidad en recién nacidos con enterocolitis necrosante. An Pediatría. 2018; 89(4):205-10. Doi: https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.11.005

45. Weitkamp J-H. More than a gut feeling: predicting surgical necrotising enterocolitis. Gut. 2014; 63(8):1205-6.

46. Reisinger KW, de Vaan L, Kramer BW, Wolfs TGAM, van Heurn LWE, Derikx JPM. Breast-feeding improves gut maturation compared with formula feeding in preterm babies. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(6):720-4.

47. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: A Review. JAMA Pediatr. 2017; 171(1):83-8.

48. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic value of intestinal fatty-acid-binding protein in necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. Indian J Pediatr. 2016; 83(12–13):1410-9.

49. Däbritz J, Jenke A, Wirth S, Foell D. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 2012; 161(6):1059-64.

50. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. J Chemother. 2007; 19(S2):S35-8.

51. Reisinger KW, Derikx JPM, Thuijls G, van der Zee DC, Brouwers HAA, van Bijnen AA et al. Noninvasive measurement of intestinal epithelial damage at time of refeeding can predict clinical outcome after necrotizing enterocolitis. Pediatr Res. 2013; 73(2):209-13.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 95 - 104

CC BY NC ND

Gelatina de Wharton: fuente de células madre y matriz extracelular

Orietta Beltrán[1] ■ María Camila Cuéllar[2]

Resumen: La gelatina de Wharton del cordón umbilical es una fuente abundante de células madre adultas y de matriz extracelular. Las células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton (WJ-MSC) muestran un fenotipo celular y potencial de diferenciación multilinaje similar a las células madre mesenquimales, presentes en el estroma de la médula ósea. Por otra parte, las WJ-MSC, poseen propiedades paracrinas y capacidad reparativa por transferencia mitocondrial, que explica los efectos benéficos de los estudios *in vitro* y clínicos de su uso. El progreso en las aplicaciones clínicas en curso con WJ-MSC se centra en la evaluación de su eficacia y seguridad terapéutica para, en un futuro cercano, disponer de productos para escalonamiento clínico.

Palabras clave: célula madre mesenquimal derivada de gelatina de Wharton; efecto paracrino; exosomas; medicina regenerativa.

Fecha de recepción: 2 de Julio de 2019 **Fecha de aprobación:** 2 de agosto de 2019

Cómo citar: Beltrán, O., y Cuéllar, M. C. (2019). Gelatina de Wharton: fuente de células madre y matriz extracelular, *Semilleros Med, 13*(1), 95-104

1 Médico Genetista. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Grupo de investigación BioGenÉtica & BioDerecho. Línea de profundización "Células Madre y Medicina Regenerativa", Bogotá DC, Colombia.

2 Grupo de investigación BioGenÉtica & BioDerecho. Línea de profundización "Células Madre y Medicina Regenerativa". Bogotá DC, Colombia.

Correspondencia: Orietta Beltrán: orietta.beltran@unimilitar.edu.co; María Camila Cuéllar: u0401756@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Cuarto Piso. Bogotá DC, Colombia.

WHARTON'S JELLY: SOURCE OF STEM CELLS AND EXTRACELLULAR MATRIX

Abstract: Umbilical cord Wharton's jelly is an abundant source of adult stem cells and extracellular matrix. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells (WJ-MSC) show a cellular phenotype and multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells, present in the bone marrow stroma. On the other hand, WJ-MSC has paracrine properties and reparative capacity for mitochondrial transfer, which explains the beneficial effects of its use during in-vitro and clinical studies. Progress in ongoing clinical applications with WJ-MSC is focused on evaluating its efficacy and therapeutic safety in order to have products for clinical staging in the near future.

Keywords: célula madre mesenquimal derivada de gelatina de Wharton; efecto paracrino; exosomas; medicina regenerativa

Introducción

Existen diversos tipos de células madre, clasificados de acuerdo con su origen y potencial de diferenciación hacia tejidos específicos. En 1998, los estudios de Thomson y colaboradores permitieron aislar células madre con potencial pluripotente, derivadas de la masa celular interna de blastocitos humanos, también denominados células madre embrionarias (1,2). Este tipo celular tiene la capacidad de diferenciarse hacia diversos tipos celulares, por lo que son potencialmente útiles para el reemplazo celular y la reparación de tejidos, pues pueden dar origen a cualquiera de los linajes celulares de las tres capas germinales (2-8). La expresión de los genes *OCT4*, *NANOG* y *SOX2* y el gen de la telomerasa permiten mantener el estado indiferenciado de las células madre embrionarias y es típica la expresión de las proteínas SSEA-3, SSEA-4 y TRA160 (1,11).

En contraste, en los tejidos fetales y posnatales, existen células madre multipotentes, oligopotentes o unipotentes, que exhiben un potencial de diferenciación más restringido, pero que, bajo ciertas señales del entorno, pueden diferenciarse hacia otros tipos celulares, diferentes del linaje del cual derivan, en un evento llamado plasticidad. Además, diversas células madre residentes en los tejidos adultos han demostrado capacidad de restauración de la energía celular de los tejidos lesionados, a través de la transferencia de mitocondrias, por medio de estructuras nanotubulares (9-13).

El interés de la investigación básica y aplicada en medicina regenerativa es poder utilizar células madre y biomateriales para reparar tejidos afectados por trauma, envejecimiento o enfermedades. Si bien, las células madre embrionarias tienen un amplio rango de potencial de diferenciación, generan cuestionamientos éticos por la manipulación y destrucción de embriones humanos, así como dificultades prácticas, dado que son células inmunorreactivas y poseen la capacidad de formar teratomas (1,2).

Por tales razones, en las últimas décadas, la investigación se ha enfocado en determinar las células madre derivadas de tejidos maduros, que pudieran ser utilizadas para reparar los tejidos afectados por enfermedad o lesión externa (7,12,14-19). En este grupo, se ha estudiado extensamente un subtipo celular de origen mesodérmico, usualmente denominado "células madre mesenquimales" (12,13,20). Las células madre de origen mesenquimal han sido evaluadas como agentes terapéuticos en diversas enfermedades, en modelos en animales y numerosos estudios clínicos; además, dada su capacidad migratoria, también pueden ser usadas como vehículos para terapia génica; como fuente de células derivadas de individuos sanos para su almacenamiento en bancos celulares (16,20,21) y como fuente para la generación de células pluripotentes inducidas, específicas para el estudio de mecanismos fisiopatológicos (22).

Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) corresponden a una población de células madre posnatales, presentes en múltiples tejidos estromales. Fueron caracterizadas inicialmente en la médula ósea (23). En la década de 1990 Pittenger y su equipo aislaron las MSC *in vitro* a partir de donantes de médula ósea de diversas edades. Analizando su inmunofenotipo a través de citometría de flujo, evidenciaron que, en la mayoría de los casos, las MSC eran positivas para los marcadores de superficie celular CD13, CD29, CD44, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166 y HLA I. Adicionalmente, las células aisladas fueron negativas para antígenos de superficie, presentes de las células madre hematopoyéticas, como los marcadores CD14, CD31, CD34, o CD45, e incluso HLA II (23-28).

Durante varios años, diversos investigadores discutieron la inespecificidad de los marcadores de superficie para inequívocamente identificar las MSC y la gran heterogeneidad de los resultados *in vitro* e *in vivo* de sus propiedades biológicas. Esto generó que, en la comunidad científica, se planteara una posición sustentada sobre los marcadores de superficie que identifican con certeza a las MSC (28,29). En 2006, se logró un consenso en la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT, por sus siglas en inglés), donde se definieron tres criterios mínimos para caracterizar las MSC en condiciones de cultivo estándar: (a) que son células con morfología fibroblastoide con capacidad de adherencia a

las superficies plásticas en los cultivos *in vitro*; (b) la demostración de su potencial multilinaje, evaluado a través de ensayos *in vitro*; y (c) la identificación por citometría de flujo de tres marcadores de superficie (CD105, CD73 y CD90), concomitantemente con la ausencia de los marcadores de superficie hematopoyéticos característicos CD45, CD34 y CD14 (30).

Sin embargo, estudios posteriores de MSC humanas extraídas de diversos tejidos han evidenciado que el perfil fenotípico de los marcadores de superficie celular puede cambiar por las condiciones del medio utilizado, así como por el tiempo de exposición al plástico de las cajas de cultivo y los pasajes progresivos durante su cultivo *ex vivo* (31-35).

La gelatina de Wharton como una fuente de MSC

Si bien se ha considerado que la médula ósea humana es la principal fuente de MSC, por lo que, además, es una de las más estudiadas; la gelatina de Wharton posee una población particular de MSC, las células madre humanas de la gelatina de Wharton (hWJSC, por sus siglas en inglés), con un amplio potencial de diferenciación, las cuales pueden ser obtenidas de los cordones umbilicales, que usualmente se descartan en los residuos hospitalarios posparto.

Los estudios para comparar MSC derivadas de médula ósea y de la gelatina de Wharton han concluido que los dos tipos celulares son similares en su perfil de expresión de CD en la superficie de membrana; no obstante, hay diferencias funcionales que permiten suponer que las hWJSC pudieran ser mejores tipos celulares para el desarrollo de terapia celular (36-38). Las investigaciones han demostrado que las hWJSC poseen gran plasticidad celular, exhiben una tasa de proliferación alta y, durante su mantenimiento *in vitro*, conservan sus propiedades de mantener un estado celular indiferenciado. Los análisis de expresión génica con técnica de secuenciación de RNA de única célula han permitido comparar estos dos tipos celulares, a partir de lo cual se han evidenciado ventajas biológicas relevantes en las hWJSC, donde la expresión génica es diferencial en 436 genes que participan en procesos biológicos como la angiogénesis, la inmunomodulación, la apoptosis y la reparación, entre otros. Todas estas características sugieren que la gelatina de Wharton es un recurso celular conveniente, como alternativa a la médula ósea (36-38).

Una de las ventajas biológicas de las hWJSC es que son células "más jóvenes", dado que expresan genes de estadios tempranos del desarrollo, lo que les confiere un mayor potencial de diferenciación (39,40). Diversos estudios en las células obtenidas de la gelatina de Wharton han evaluado el potencial de diferenciación hacia tejidos mesenquimales (diferenciación osteogénica, adipogénica, condrogénica) e, incluso, algunos autores realizaron ensayos de diferenciación hacia linaje neuroectodérmico, con lo cual su plasticidad celular ha quedado establecida (36-41).

Desde el punto de vista práctico, la gelatina de Wharton puede obtenerse a diario, sin cuestionamientos bioéticos y en abundante cantidad a partir de la disposición de cordones umbilicales en las unidades de sala de partos (figura 1). Bajo esta visión, constituye en una fuente abundante de MSC, aspecto crítico cuando se plantea su aplicación clínica futura, que demanda la disponibilidad de grandes cantidades de células. Así, estamos ante una fuente accesible con métodos no invasivos, de fácil aislamiento y preparación *in vitro*, para ser utilizadas en la medicina regenerativa como fuente de células para su uso en terapia celular autóloga y heteróloga o como recurso de tipos celulares disponibles para la investigación básica y clínica de diversas patologías (39-41).

Propiedades biológicas y microambiente de las hWJSC

El rol fundamental de las MSC en la médula ósea es la secreción de citoquinas que favorecen la hematopoyesis adecuada (24,26). De manera similar, las hWJSC secretan factores de crecimiento que regulan la apoptosis, la neovascularización y la angiogénesis y modulan la respuesta inmune (39-43). Una propiedad intrínseca de las MSC que se vislumbró desde los inicios de su caracterización a partir de médula ósea y tejido adiposo subcutáneo fue la ausencia de HLA II (24,27,29,35-37), así como de moléculas coestimuladoras clásicas tales como CD80, CD86 o CD40 (24), que intervienen en la función de la respuesta inmune adaptativa mediada por células T.

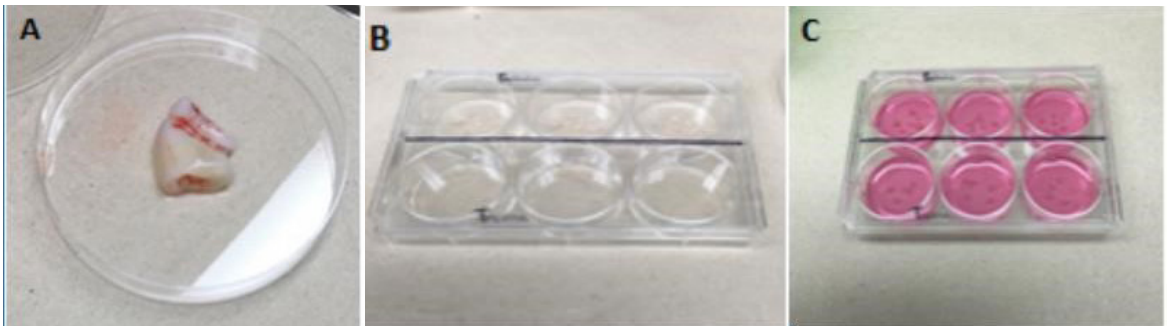


Figura 1. Cultivo celular con método de explante para el aislamiento de células estromales derivadas de gelatina de Wharton. (a) Se obtuvieron muestras de cordón umbilical de recién nacidos a término por parto vaginal. Se lavaron con PBS y antibióticos (penicilina/estreptomicina), posteriormente se cortaron cuidadosamente. (b) Método de explante: los trozos de tejido de 3-5 mm3 se cultivaron en cajas de plástico de 6 pozos. Se esperó mínimo una hora antes de adicionar el medio de cultivo para permitir que los explantes se adhieran a la superficie de plástico. (c) Cultivo del explante con DMEM bajo en glucosa, suplementado con 20 % de suero fetal bovino y antibióticos, incubado con 5 % de CO2 a 37 °C, después de 7-14 días, las células estromales migran de la gelatina de Wharton a la superficie de los pozos.

Estudios adicionales proporcionaron información acerca de otros mecanismos inmunoreguladores de las MSC: inhibición de la función de las células dendríticas (43-45), disminución de las tasas de proliferación de las células asesinas naturales (46) y de la función de las células B (47). Todas estas características inmunomoduladoras se consideran características que avalan el uso de MSC sobre otros tipos de células madre posnatales o de tejidos adultos, para su aplicación clínica, particularmente, para ser utilizadas en trasplantes alogénicos, en el manejo de la enfermedad injerto contra huésped y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (44).

Aplicación de hWJSC en medicina regenerativa

El uso de las hWJSC en medicina regenerativa es relativamente reciente. Las hWJSC no sólo han demostrado su capacidad funcional de diferenciarse hacia tipos celulares mesodérmicos, sino que también exhiben potencial de diferenciación pluripotente, porque logran diferenciarse a tejido de origen ectodérmico como el tejido neuronal. Actualmente, existen ensayos clínicos donde se utiliza el trasplante hWJSC para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus, la lesión medular y las lesiones cartilaginosas (48-52).

El estudio de Gao y su equipo fue diseñado como un estudio multicéntrico, con doble enmascaramiento (doble ciego), para tratar 116 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para aplicación intracoronaria de hWJSC ($6x10^6$ en solución salina con 10 000 unidades de heparina en la arteria afectada), 5-7 días después de realizada la reperfusión miocárdica. Durante 18 meses de seguimiento, se evaluó la seguridad de la aplicación de las células hWJSC y se concluyó que los dos grupos (placebo y tratamiento intracoronario) tuvieron resultados similares. En el análisis de la eficacia terapéutica, la valoración de la respuesta correspondió a la viabilidad del miocárdica y la perfusión del área infartada, desde el principio del ensayo hasta los 4 meses, y se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con mejoría en el grupo tratado con las células hWJSC. También, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del grupo tratado con hWJSC fue mayor, como demostró la evaluación con tomografía computarizada por emisión de positrones y de fotón 99mTc, así como en ecocardiografía bidimensional (51).

Como se mencionó, Oct4, Nanog y Sox2 son factores de transcripción que regulan el mantenimiento de la pluripotencia de las células madre embrionarias, los cuales, durante la dinámica del desarrollo, se silencian por mecanismos epigenéticos en los tejidos adultos, a medida que las células

se diferencian hacia su destino celular. En el 2016, Lim y sus colaboradores realizaron una expansión de hWJSC en condiciones usuales de cultivo celular, con lo cual demostraron que, aun en pasajes tardíos, las hWJSC cultivadas mostraban una alta proliferación, conservando su capacidad de diferenciación a linajes mesenquimales y, adicionalmente, expresaban los genes de codifican los factores de transcripción Oct4, Nanog. Asimismo, expresaban antígenos típicos embrionarios como el SSEA-4 y TRA160 (53,54). Recientemente, Balzano y su equipo evaluaron la diferencia del género de los cordones umbilicales recolectados con respecto al perfil de expresión de los genes de pluripotencia como *OCT4* y *DNMT1*. A partir de su estudio, evidenciaron que la expresión era significativamente más alta en los cordones masculinos (55).

Basándose en el efecto benéfico de las condiciones de cultivo *in vitro* con bajas concentraciones de O_2 en otras fuentes de MSC (56-59), otro grupo de investigación expandió hWJSC en condiciones de cultivo a tensión de oxígeno de 5 % de O_2 frente a 21 % de O_2, encontrando adecuadas tasas de proliferación celular y evaluando el rol de las células como soporte para la diferenciación neuronal de progenitores neurales humanos *in vitro* (50).

Previamente, se comentó el efecto paracrino que podría explicar la respuesta clínica favorable de las MSC humanas trasplantadas. Se ha demostrado la presencia y formación de microvesículas (tamaño de 50-1000 nm) que contienen proteínas como el factor Sonic hedgehog y PDGF-R, que son generadas por las MSC, que contribuirían en el mecanismo de acción paracrina que mejoraran la lesión tisular y la arteriogénesis (56).

Por otra parte, la matriz extracelular presente en la gelatina de Wharton también puede ser utilizada para uso de biomateriales de tipo soporte o matriz en la configuración de cultivos en 2D y 3D a microescala, con el fin de mimetizar el microambiente natural de las células, favorecer en los modelos en animales la eficiencia y reproducibilidad de resultados y, también, mejorar la retención y supervivencia celular (59). De esta manera, la gelatina del Wharton presente en el cordón umbilical no solo proporciona células, sino que, además, tiene una gran cantidad de matriz extracelular particularmente compuesta por colágenos tipo I, II, VI, y XII, fibronectina, tenascina C, ácido hialurónico, glucosaminoglicanos y TGF-B, lo que la hace una matriz biocompatible para crear sistemas de cultivo *in vitro* en 3D (60,61).

Adicionalmente, ha sido comprobado que la matriz extracelular fetal es superior a la adulta en cuanto a aquellas propiedades de sostén, ya que las WJ-MSC comparten muchas cualidades con las MSC fetales. La matriz extracelular derivada de gelatina de Wharton podría tener un mejor efecto rejuvenecedor y proporcionar mayor proliferación y facilidad en diferenciación de las MSC.

Se cree que según las formas geométricas y la rigidez del material que conforman a las MSC, estas se diferenciaran a un linaje específico. Por ejemplo, las células que son más planas y adherentes se diferenciaran más probablemente hacia osteocitos, mientras que las que permanecen redondas se diferenciaran a adipocitos. Todo esto se debe a la rigidez del sustrato que, a su vez, altera la tensión en el citoesqueleto celular.

Cultivar en un medio rígido produce mayor contractilidad en el citoesqueleto celular y tendencia a la diferenciación osteogénica, mientras que un medio más suave produce menos contractilidad y tendencia a la diferenciación adipogénica. La técnica usual de cultivo celular 2D en un plato de Petri no permite las interacciones necesarias del microambiente para la preservación de las propiedades de las células MSC *naive*, por lo que mejorar las técnicas que incluyen matriz extracelular y permitir un cultivo 3D podría aumentar el potencial del uso de MSC en escenarios clínicos (61,62).

La arquitectura y el soporte de las diversas proteínas, factores de la matriz extracelular contenidas en la gelatina de Wharton, proporcionan características biomecánicas (permeabilidad, porosidad, compresibilidad y elasticidad, entre otras) para favorecer la proliferación, diferenciación y migración celular tanto de células madre propias del cordón como las de células madre derivadas de otras fuentes (61-64).

En conclusión, es evidente que el progreso en las aplicaciones clínicas en curso y a corto plazo con hWJSC se centra en la evaluación de su eficacia y seguridad terapéutica. Dentro de las cualidades de las hWJSC se resalta su función paracrina que modula

la respuesta inflamatoria, inmune, así como mecanismos de neovascularización y angiogénesis. Por otra parte, su perfil de expresión génica indica una capacidad pluripotente con potencial en aplicaciones clínicas que se encuentra en fase experimental. Finalmente, bajo la visión para generación de productos celulares basados en hWJSC y de productos híbridos entre células-biomateriales de grado clínico la comunidad científica debe escalonar la aplicación dentro de los parámetros de buenas prácticas de manufactura y el marco ético y legal que regule su uso para garantizar la seguridad en los pacientes en el ámbito asistencial.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Agradecemos la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada por la financiación del proyecto de iniciación científica PICMED2833 (vigencia 2018-2). También queremos agradecer a los estudiantes Henry Morera y Sandra Bernal y la química María del Pilar Pérez, por su participación en la preparación de reactivos y en el entrenamiento de cultivos primarios a partir de gelatina de Wharton. Finalmente, agradecemos a todos los estudiantes actuales y antiguos de la línea de profundización de células madre y medicina regenerativa, porque es la formación de futuros profesionales de la salud con una visión amplia, integral, crítica y transdisciplinar una de las principales razones de la existencia de este espacio académico en la Facultad de Medicina.

Referencias

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998; 282(5391):1145-7.
2. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells. 2001; 19:193-204.
3. Davis AA, Temple S. A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. Nature. 1994; 372: 263-6.
4. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med. 2002; 8(9):963-70.
5. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar on pancreatic islets. Science. 2001; 292(5520):1389-94.
6. Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Camargo F, Gannon FH, Jackson K et al. Primitive adult hematopoetic stem cells can function as osteoblastic precursors. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(26): 15877-88.
7. Dominici M, Pritchard C, Garlits JE, Hofmann, TJ, Persons DA y Horwitz EM. Hematopoietic cells and osteoblasts are derived from a common marrow progenitor after bone marrow transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004; 101(32):11761-6.
8. Broudy V. Stem cell factor and hematopoiesis. Blood. 1997; 90(4): 1345-64.
9. Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, Prockop DJ. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. Proc Natl Acad Sci. 2006; 103(5):1283-8.
10. Lin HY, Liou CW, Chen SD, Hsu TY, Chuang JH, Wang PW, Huang ST, Tiao MM, Chen JB, Lin TK, Chuang YC. Mitochondrial transfer from Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells to mitochondria-defective cells recaptures impaired mitochondrial function. Mitochondrion. 2015; 22: 31-44. Doi: 10.1016/j.mito.2015.02.006
11. Okumura-Nakanishi S, Saito M, Niwa H, Ishikawa F. Oct-3/4 and Sox2 regulate Oct-3/4 gene in embryonic stem cells. J Biol Chem. 2005; 280(7):5307-17
12. Prockop D. Further proof of the plasticity of adult stem cells and their role in tissue repair. J Cell Bio. 2003, 160(6): 807-9.
13. Clarke D. Differentiation potential of adult stem cells. Curr Opin Gen Dev. 2001; 11(5): 575-580.
14. Ghazizadeh S, Taichman LB. Multiple classes of stem cells in cutaneous epithelium: A lineage analysis of adult mouse skin. EMBO 2001; 20(6): 1215-22.
15. Liu Y. Transdifferentiation:fact or artifact. J Cell Sci 2002; 99: 29-40
16. Prockop DJ., Gregory CA., Spees J. One strategy for cell and gene therapy: harnessing the power of adult stem cells to repair tissues. Proc Natl Acad Sci. 2003; 100(S1): S11917-23.
17. Harper JM, Krishnan C, Darman JS, Deshpance DM, Peck S, Shats I et al. Axonal growth of embryonic stem cell-derived motoneurons *in vitro* and in motoneuron-injured adult rat. Proc Natl Acad Sci. 2004; 101(18): 1723-1728.

18. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infracted myocardium. Nature. 2001; 410(6829):701-5.

19. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow derived angioblasts prevents cardiomyocytes apoptosis, reduce remodeling and improves cardiac function. Nature Med. 2001; 7(4): 430-6.

20. Pereboeva L, Komarova S, Mikheeva G, Krasnykh V, Curiel DT. Approaches to utilize mesenchymal progenitor cells as cellular vehicles. Stem cells. 2003; 21(4): 389-404

21. Alessandri G, Emanueli C, Madeddu P. Genetically engineered stem cell therapy for tissue regeneration. Ann N Acad Sci. 2004; 1015: 271-84.

22. Chen MJ, Lu Y, Hamazaki T, Tsai HY, Erger K, Conlon T et al. Reprogramming adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into pluripotent stem cells by a mutant adeno-associated viral vector. Hum Gene Ther Methods. 2014; 25(1). 72-82.

23. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S and Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284(5411):143-7.

24. Pittenger MF, Mosca JD and McIntosh KR (2000). Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. Curr Top Microbiol Immunol. 2000; 251:3-11. Doi: 10.1007/978-3-642-57276-0_1

25. Bianco P y Robey PG. Stem cells in tissue engineering. Nature. 2001; 414(6859):118-21.

26. Bianco P y Gehron RP. Marrow stromal stem cells. J. Clin. Invest 2000, 105(12):1663-8.

27. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. Stem Cells. 2001; 19(3):180-92.

28. Caterson EJ, Nesti LJ, Danielson KG and Tuan RS. Human marrow-derived mesenchymal progenitor cells: isolation, culture expansion, and analysis of differentiation. Mol Biotechnol. 2002; 20(3):245-56.

29. Gronthos S, Franklin DM, Leddy HA et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. J Cell Physiol. 2001; 189(1):54-63.

30. Dominici M, Le BK, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D and Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006; 8(4):315-7.

31. Estes BT, Gimble JM and Guilak F. Mechanical signals as regulators of stem cell fate. Curr. Top. Dev. Biol. 2004, 60. 91-126.

32. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, Floyd ZE, Kloster A, Di HY, Storms RW, Goh B, Kilroy G, Wu X, Gimble JM. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. Stem Cells. 2006; 24(2):376-85.

33. Grayson WL, Zhao F, Bunnell B, Ma T. Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 358(3):948-53.

34. Wagner W, Feldmann RE, Seckinger A, Maurer MH, Wein F, Blake J, Krause U, Kalenka A, Burgers HF, Saffrich R, Wuchter P, Kuschinsky W, Ho AD. The heterogeneity of human mesenchymal stem cell preparations – Evidence from simultaneous analysis of proteomes and transcriptomes. Exp. Hematol. 2006. 34(4): 536-548.

35. Wagner W, Wein F, Seckinger A, Frankhauser M, Wirkner U, Krause U, Blake J, Schwager C, Eckstein V, Ansorge W, Ho AD. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. Exp Hematol. 2005. 33(11):1402-16.

36. Barrett AN, Fong CY, Subramanian A, Liu W, Feng Y, Choolani M et al. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells show unique gene expression compared with bone marrow mesenchymal stem cells using single-cell RNA-sequencing. Stem Cells Dev. 2009; 28(3):196-211.

37. Durand-Herrera D, Campos F, Jaimes-Parra BD, Sánchez-López JD, Fernández-Valadés R, Alaminos M et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal cells as a new source for the generation of microtissues for tissue engineering applications. Histochem Cell Biol. 2018; 150(4):379-93.

38. Ranjbaran H, Abediankenari S, Mohammadi M, Jafari N, Khalilian A, Rahmani Z et al. Wharton's jelly derived-mesenchymal stem cells: Isolation and characterization. Acta Med Iran. 2018; 56(1):28-33.

39. Watson N, Divers R, Kedar R, Mehindru A, Mehindru A, Borlongan MC et al. Discarded Wharton jelly of the human umbilical cord: A viable source for mesenchymal stromal cells. Cytotherapy. 2015;17(1):18-24. Doi: 10.1016/j.jcyt.2014.08.009

40. Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: In situ and in vitro surveys. Stem Cells. 2007; 25(2):319-31.

41. Kalaszczynska I, Ferdyn K. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? Recent findings and clinical significance. Biomed Res Int. 2015; 2015: 1-11. Doi: http://dx.doi.org/10.1155/2015/430847

42. Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, Ren Y, Zhu L. Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly. Stem Cell Res Ther. 2015; 25:228. Doi: 10.1186/s13287-015-0219-6

43. Zhang HC, Liu XB, Huang S, Bi XY, Wang HX, Xie LX, Wang YQ, Cao XF, Lv J, Xiao FJ, Yang Y, Guo ZK. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both in vitro and in vivo. Stem Cells Dev. 2012; 21(18):3289-97.

44. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. J Transl Med. 2014; 12(1):260.

45. Muscari C, Giordano E, Bonafè F, Govoni M, Pasini A, Guarnieri C. Priming adult stem cells by hypoxic pretreatments for applications in regenerative medicine. J Biomed Sci. 2013; 20:63. Doi: 10.1186/1423-0127-20-63

46. Potier E, Ferreira E, Andriamanalijaona R, Pujol JP, Oudina K, Logeart-Avramoglou D, Petite H. Hypoxia affects mesenchymal stromal cell osteogenic differentiation and angiogenic factor expression. Bone. 2007; 40(4):1078-87.

47. Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z. Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC. Cell Biochem Funct. 2008; 26(6):664-75.

48. Oliver-Vila I, Coca MI, Grau-Vorster M, Pujals-Fonts N, Caminal M, Casamayor-Genescà A, Ortega I, Reales L, Pla A, Blanco M, García J, Vives J. Evaluation of a cell-banking strategy for the production of clinical grade mesenchymal stromal cells from Wharton's jelly. Cytotherapy. 2016; 18(1):25-35.

49. Bagher Z, Ebrahimi-Barough S, Azami M, Safa M, Joghataei MT. Cellular activity of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on electrospun fibrous and solvent-cast film scaffolds. J Biomed Mater Res A. 2016; 104(1):218-26.

50. Teixeira FG, Panchalingam KM, Anjo SI, Manadas B, Pereira R, Sousa N, Salgado AJ, Behie LA. Do hypoxia/normoxia culturing conditions change the neuroregulatory profile of Wharton Jelly mesenchymal stem cell secretome? Stem Cell Res Ther. 2015; 6:133. Doi: 10.1186/s13287-015-0124-z

51. Gao LR, Chen Y, Zhang NK, Yang XL, Liu HL, Wang ZG et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. BMC Med. 2015; 13:162. Doi: 10.1186/s12916-015-0399-z

52. Musialek P, Mazurek A, Jarocha D, Tekieli L, Szot W, Kostkiewicz M et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf 'unlimited' therapeutic agent: results from the acute myocardial infarction. First-in-man study. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2015; 11(2):100-7.

53. Lim J, Razi ZR, Law J, Nawi AM, Idrus RB, Ng MH. MSCs can be differentially isolated from maternal, middle and fetal segments of the human umbilical cord. Cytotherapy. 2016; 18(12):1493-502.

54. Balzano F, Bellu E, Basoli V, Dei Giudici S, Santaniello S, Cruciani S et al. Lessons from human umbilical cord: gender differences in stem cells from Wharton's jelly. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019; 234:143-8. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.028

55. Quesenberry PJ, Aliotta JM. The paradoxical dynamism of marrow stem cells: considerations of stem cells, niches, and microvesicles. Stem Cell Rev. 2008; 4(3):137-47.

56. Csete M. Oxygen in the cultivation of stem cells. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005; 1049:1-8. Doi: 10.1196/annals.1334.001

57. Grayson WL, Zhao F, Bunnell B, Ma T. Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 358(3):948-53.

58. Beltran O, Restrepo S, Chaparro O. Comparison of gene expression and secretion of a group of angiogenic factors in human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. Abstract 1538 ISSCR 7th Annual Meeting. 2009. Pp. 247.

59. Jadalannagari S, Converse G, McFall C, Buse E, Filla M, Villar MT et al. Decellularized Wharton's Jelly from human umbilical cord as a novel 3D scaffolding material for tissue engineering applications. PLoS One. 2017; 12(2):e0172098. Erratum in: PLoS One. 2017;12(3):e0173827.

60. Riordan NH, Madrigal M, Reneau J, de Cupeiro K, Jiménez N, Ruiz S et al. Scalable efficient expansion of mesenchymal stem cells in xeno free media using commercially available reagents. J Transl Med. 2015; 13:232. Doi:10.1186/s12967-015-0561-6

61. Wang Y, Jiang C, Cong S, Guo C, Zuoqin Y. Extracellular matrix deposited by Wharton's jelly mesenchymal stem cells enhances cell expansion and tissue specific lineage potential. Am J Transl Res. 2018; 10(11):3465-80.

62. Sundaram B, Cherian AG, Kumar S. 3D decellularized native extracellular matrix scaffold for in vitro culture

expansion of human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells (hWJ MSCs). Methods Mol Biol. 2018; 1577:35-53. Doi: 10.1007/7651_2017_71

63. Lo Iacono M, Russo E, Anzalone R, Baiamonte E, Alberti G, Gerbino A, Maggio A, La Rocca G, Acuto S. Wharton's jelly mesenchymal stromal cells support the expansion of cord blood-derived CD34(+) cells mimicking a hematopoietic niche in a direct cell-cell contact culture system. Cell Transplant. 2018; 27(1):117-29.
64. Li D, Chiu G, Lipe B, Hopkins RA, Lillis J, Ashton JM, Paul S, Aljitawi OS. Decellularized Wharton jelly matrix: a biomimetic scaffold for ex vivo hematopoietic stem cell culture. Blood Adv. 2019; 3(7):1011-26.

Revista Semilleros Med

2019
Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 105 - 118

CC BY NC ND

Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿cuál es la situación en Colombia?

Sandra Rodríguez[a] ■ Juan Sebastián Silva[b] ■ Leonardo Velasco[b] ■ Angie Zuluaga[b]

Resumen: La prueba del tamizaje neonatal tiene el objetivo de identificar de manera temprana ciertos tipos de alteraciones metabólicas, que pueden ser asintomáticas en su fase temprana, como algunas patologías endocrinas o infecciosas y errores innatos del metabolismo. Esta prueba es de suma importancia, ya que actúa como método de prevención temprana, identificando la enfermedad antes de que se desarrolle. Con ello, se previenen discapacidades mentales y físicas, que sobrevendrían como consecuencias de una enfermedad de este tipo. Por ello, en este artículo se realiza una revisión del panorama colombiano de esta clase de pruebas, teniendo en cuenta el componente de actualización legal y una comparación con países con mayor trayectoria en la materia.

Palabras clave: tamizaje neonatal; enfermedad metabólica; errores innatos del metabolismo.

Fecha de recepción: 26 de julio de 2019 **Fecha de aprobación:** 23 de agosto de 2019

Cómo citar: Cómo citar: Rodríguez, S., Silva, J. S., Velasco, L., y Zuluaga, A. (2019). Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿cuál es la situación en Colombia?, *Semilleros Med*, *13*(1), 105-118

WORLD PANORAMA OF NEWBORN SCREENING, WHAT IS THE SITUATION IN COLOMBIA?

Abstract: The newborn screening test has the objective to early identify certain types of metabolic disorders, which may be asymptomatic in their early stages, such as some endocrine or infectious pathologies and inborn errors of metabolism. This test is of utmost importance, since it acts as an early prevention method, identifying the disease before it develops. This test help in preventing mental and physical disabilities which would appear as consequence of such a disease. Therefore, this article reviews the Colombian panorama of this type of test, considering the legal update component and a comparison with countries with more experience in the matter.

Keywords: newborn screening; metabolic disease; inborn errors of metabolism

a Ph. D. Docente Laboratorio Clínico y Fisiología Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

b Estudiante de IV semestre de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: Leonardo Velasco: u402145@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No. 49-00. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Los programas de detección para recién nacidos tienen el objetivo de lograr un diagnóstico presintomático de trastornos tratables que permitan el inicio temprano de la atención médica, para prevenir o reducir la morbilidad y la mortalidad significativas (1). Sobre la base del consenso, principalmente, y debido a la falta de estudios clínicos relevantes, se ha establecido que los errores innatos debidos a defectos en el metabolismo de las fuentes de energía pueden presentarse en la infancia, con descompensación metabólica abrumadora; además, las evaluaciones iniciales de laboratorio pueden ser insuficientes en primera instancia. Sin embargo, los avances en las opciones diagnósticas y terapéuticas están incrementando la longevidad y mejorando el resultado clínico de los pacientes (2-4).

Muchas de las condiciones incluidas en los paneles de detección de recién nacidos son errores innatos del metabolismo; sin embargo, la detección de enfermedades endocrinas, hematológicas, inmunológicas y cardiovasculares, así como la pérdida de audición, también se incluyen en muchos paneles. Las pruebas de detección para recién nacidos no son diagnósticas, pero son necesarias para confirmar o excluir el diagnóstico sospechoso. Al realizar un diagnóstico oportuno, se facilita la intervención temprana y la implementación de varios estudios a largo plazo, que arrojaron una mejora significativa en la morbilidad y mortalidad de los individuos con alteraciones metabólicas, incluidos los defectos de oxidación de ácidos grasos, los trastornos del ciclo de la urea, la inmunodeficiencia combinada grave, la fibrosis quística y la enfermedad de células falciformes.

Aquellos trastornos fueron evaluados según las siguientes características: (a) clínicas, es decir incidencia, consecuencias de la enfermedad si no es tratada, fenotipo del recién nacido; (b) analíticas de la prueba de detección, donde se incluye disponibilidad y características de la plataforma; y (c) disponibilidad de profesionales de la salud, donde se analiza la experiencia en diagnóstico, tratamiento y manejo para llegar a un panel recomendado para la detección.

Por medio de la evaluación inicial, se logró otorgar una calificación a las enfermedades evaluadas y aquellas con puntuaciones más altas, disponibilidad de tratamiento e historia natural bien comprendida se incluyeron en el panel central. Por el contrario, aquellas con las puntuaciones más bajas, se incluyeron como como objetivos secundarios (5).

Clasificación

Tamizaje neonatal clásico o no selectivo. Se define como una prueba rápida que tiene la capacidad de detectar una enfermedad en bebés aparentemente sanos, pero con una etiología que los llevará a desarrollar una enfermedad que afectaría principalmente el sistema nervioso central (SNC). Esta prueba es la encargada de cubrir los objetivos generales que la salud pública; tales objetivos consisten en amplia cobertura, bajo costo de la prueba y tratamiento inmediato, en caso de ser positiva (6).

Tamizaje neonatal ampliado. Su definición está directamente relacionada con su nombre y, aunque la técnica es la misma que la de la prueba anterior, la detección por medio de este tipo de tamizaje es mucho más amplia y específica. Es capaz de detectar enfermedades tales como: crisis agudas en las primeras semanas o meses de vida (variedad "perdedor de sal" de la hiperplasia suprarrenal congénita), cuadros sépticos o síndrome de Reye (enfermedad de orina de jarabe de arce o "maple"), trastornos del ciclo de la urea (cadenas propiónica, metilmalónica o isovalérica), trastornos neuromusculares, cardiacos o muerte súbita (trastorno de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos), inmunodeficiencias (defectos de la adenosina deaminasa o de la biotinidasa), síndromes colestásicos (galactosemia) o problemas pulmonares y digestivos (fibrosis quística). Esta prueba determina enfermedades poco usuales: en estadísticas, uno de cada 1000 recién nacidos padece de alguna de ellas; sin embargo, sin esta prueba la esperanza de vida para los portadores sería muy baja o, incluso, nula.

Toma de muestra. La muestra es obtenida a partir de sangre del capilar que proviene generalmente del talón. La Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad de Bioquímica Clínica y Patología Molecular recomienda realizar la prueba después de las primeras 48 horas de vida y tan

pronto como sea posible. Sin embargo, la prueba puede realizarse en los primeros 7 días de vida del neonato, colocando la muestra en un papel filtro que se pone en un medio de cultivo y se deja secar al ambiente.

Existen dos tipos de extracciones de muestra: la sencilla y la doble. La primera se realiza inmediatamente después de las 48 horas de vida tal como está recomendado. Se suministra alimento proteico con normalidad y se obtiene una sola muestra para descartar hipotiroidismo, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal congénita. A su vez, la extracción doble realiza una primera extracción en el periodo de las 48 horas de vida del neonato, para descartar las enfermedades mencionadas y, luego, se hace una segunda extracción alrededor del quinto o sexto día de vida para descartar fenilcetonuria (6).

Programa de cribado neonatal. El concepto de un programa de cribado neonatal (PCN) empezó a desarrollarse cuando, en 1951, la Comisión de Enfermedades Crónicas de Estados Unidos definió *screening* (cribado) como "la identificación presuntiva de enfermedades o defectos no reconocidos mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente para distinguir a las personas en aparente buena salud que probablemente tengan una enfermedad de las que no la tengan". Asimismo, esta comisión resaltó que el cribado no es una prueba diagnóstica y que las personas con resultados positivos o con sospecha deben ser remitidas a sus médicos para un adecuado diagnóstico y tratamiento (7).

La importancia de estos programas radica en que las alteraciones presentes en los PCN son aquellas enfermedades endocrino-metabólicas en las que una detección, tratamiento temprano y adecuado permiten: (a) evitar daños neurológicos, (b) reducir la morbilidad y la mortalidad y (c) disminuir las posibles discapacidades y secuelas asociadas.

Dicho lo anterior, todo PCN debe garantizar un acceso total y equitativo para la población, con una cobertura del 100 % de los recién nacidos (en su marco geográfico), manejando un acuerdo de absoluta confidencialidad. Uno de los problemas con la implementación de PCN es que existan dos tipos. Por un lado, la clásica, que sigue los criterios básicos, según los cuales, para cada enfermedad cribada se necesita una muestra y un procedimiento de laboratorio. Por otro lado, los PCN ampliados se basan en la espectrometría de masas en tándem (con una muestra y único análisis), por la cual puede detectarse una amplia gama de enfermedades congénitas metabólicas (ECM); pero esta prueba requiere personal entrenado y equipos más especializados (8). De igual modo, se encuentran problemas desde los puntos de vista ético y político. La falta de homogeneidad en la aplicación de los programas es el mayor contribuyente a estos conflictos, ya que el contenido, el protocolo, la práctica y la extensión dependen del país y la comunidad a la cual está enfocando el programa (9,10).

Se han descrito alrededor de 300 trastornos metabólicos congénitos, catalogados como errores innatos del metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos, los cuales se deben a un fallo enzimático específico que altera las rutas metabólicas del cuerpo y genera un cúmulo de sustrato, déficit de energía, o intoxicación por imposibilidad de excretar un compuesto tóxico, producto de la degradación de compuestos en varias rutas del metabolismo energético (11).

Abordaje histórico

En 1902 comenzó el camino del tamizaje neonatal, junto con la idea de que los errores en el metabolismo eran de carácter genético y hereditario (12). En 1934, se descubrió la primera enfermedad perteneciente a ese reciente campo de investigación: la fenilcetonuria. Su descubrimiento fue llevado a cabo por el químico noruego Ivar Asbjørn Følling, quien identificó, por medio del uso de cloruro férrico, ácido fenilpirúvico en la orina de dos hermanos de 6,5 y 4 años, que presentaban un importante retraso mental y cuya madre llevaba tiempo insistiendo a sus médicos en que la orina de sus hijos olía raro: "Como a moho" (9).

En 1961 el doctor Robert Guthrie descubrió un método diferente al tamizaje de orina. Empezó sus investigaciones con gotas de sangre, obtenidas del talón del recién nacido o de su cordón umbilical. Por medio del papel filtro, logró obtener resultados similares a los obtenidos en el tamizaje de orina. Este método fue capaz de detectar la fenilcetonuria (13).

En 1963 inició el tamizaje neonatal en Estados Unidos. En 1964, iniciaron las pruebas que determinan la galactosemia. Los programas piloto de detección de CH se desarrollaron en Quebec, Canadá, y Pittsburgh, Pennsylvania, en 1974. Estas pruebas, en la actualidad, se han establecido también en Europa Occidental, América del Norte, Japón, Australia y partes de Europa del Este, Asia, América del Sur y América Central (14,15).

A partir de 2015, se incluyeron otros cuatro errores congénitos del metabolismo en el programa nacional de detección después de completar un estudio piloto de 2 años. El programa de detección del Reino Unido está regulado por el Departamento de Salud a través del Comité Nacional de Selección (UK Screening Committee) y existen recomendaciones claras sobre la gestión y el seguimiento de los resultados positivos del cribado (16).

Asimismo, el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) recomienda una expansión significativa en la cantidad de afecciones a las que se dirigen los programas de detección de recién nacidos (17). El cribado o tamizaje neonatal está incluido en los programas obligatorios de salud pública que tienen el respaldo del Estado; es de carácter ineludible por cualquier entidad prestadora de salud, ya que con este se garantiza la protección del menor por medio del diagnóstico de enfermedades metabólicas y endocrinas raras y graves; además, se evita un daño mayor sobre el neonato. Este tipo de trastornos está en un constante aumento: en 1995, sólo podían identificarse 5 trastornos y ahora se cuenta con 31 trastornos primarios y 26 secundarios (14).

Parámetros para la inclusión de trastornos incluidos en el tamizaje neonatal

Para realizar la clasificación e inclusión de trastornos metabólicos, se tienen en cuenta los 10 principios postulados por Wilson y sus colaboradores en 1986 (tabla 1). En 2006, se publicaron guías de práctica para la evaluación de recién nacidos, de la Oficina de Salud Materna e Infantil de la Administración de Recursos y Servicios de Salud y el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica. Estas guías fueron sustentadas en tres principios, por medio de los cuales se pretendió unificar los criterios de inclusión de una enfermedad al cribado neonatal (5,7).

Tabla 1. Principios de Wilson y Jugner para incluir a una enfermedad en el tamizaje neonatal

1	El padecimiento buscado debe constituir un problema importante de salud.
2	Debe haber un tratamiento adecuado para pacientes con enfermedades reconocidas.
3	Disponibilidad de instalaciones para diagnóstico y tratamiento.
4	Existencia de una fase latente reconocible o sintomática temprana.
5	Existencia de pruebas adecuadas para diagnóstico.
6	La prueba debe ser asequible a la población.
7	La historia natural del padecimiento, incluyendo la latencia hasta la confirmación de la enfermedad, debe ser completamente comprendida.
8	Debe haber una política acordada de quien debe ser tratado como paciente.
9	El costo de la detección de casos (diagnóstico y tratamiento de aquellos diagnosticados) debe ser económicamente viable en cuanto a los costos de toda la atención médica involucrada en el proceso.
10	La detección de casos debe ser un proceso constante y no un proyecto de una sola vez.

Fuente: El-Hattab, Almannai y Sutton. Pediatr Clin North Am. 2018; 65(2):389-405. (5).

Panorama mundial

Cribado neonatal en España

En el *Boletín Oficial del Estado* se publica la Orden SSI/2065/2014, del 31 de octubre, por la cual se reguló el programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas; el cual forma parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud, en el cual se estableció la detección precoz de (a) hipotiroidismo congénito; (b) fenilcetonuria; (c) fibrosis quística; (d) deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD); (e) deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD); (f) acidemia glutárica tipo I (GA-I) y (g) anemia falciforme.

Los programas de cribado neonatal hacen parte de las actuaciones preventivas de salud pública esenciales. La Ley 14/2007, del 3 de julio, de investigación biomédica las clasifica como como un tipo de "cribado genético", por lo que son objeto de las correspondientes consideraciones éticas y legales.

Sumado a lo anterior, en 1976, se inició la formación de un Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS) por parte de Mayor Zaragoza (pionero del cribado neonatal en España), por orden del Real Patronato sobre Discapacidad. En aquel programa representantes de organismos estatales capacitados en prevención, así como voceros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de varias sociedades científicas médicas, de universidades, de hospitales y de centros asistenciales los cuales fueron clasificados en tres asociaciones: metabólico-genética, nutricional pediátrica y perinatológica. A cada grupo se le delegó la labor de examinar y proponer posibles medidas y acciones dentro de su campo específico, las cuales fueron reunidas en el borrador del PNPS (aprobado en 1977) y para el cual se creó una tasa de financiación por el Real Decreto 1762/1977.

El campo de acción del PNPS es la prevención de la subnormalidad. Sus enfoques más importantes son la mejora de la asistencia médica al embarazo, el parto y el puerperio; y la detección precoz neonatal de ECM. En cuanto al ECM el PNPS pretendía: (a) potenciar y coordinar los centros de diagnóstico, selección y orientación precoz existentes; (b) determinar áreas geográficas de actuación; (c) crear nuevos centros por áreas y (d) elaborar un directorio informativo. Además, se proyectó la existencia de once laboratorios, los cuales analizarían unos 50 000 recién nacidos al año y se establecieron tres puntos para el buen funcionamiento del programa de detección neonatal [tabla 2] (9,18).

Tabla 2. Objetivos fundamentales para el buen funcionamiento del programa de detección neonatal

1.	Detección precoz neonatal: debe dar cobertura al 100 % de los recién nacidos vivos, en el área geográfica de influencia de los centros de detección neonatal.
2.	Asegurar el tratamiento y seguimiento clínico de todos los recién nacidos detectados como positivos para cualquiera de las alteraciones analizadas.
3.	El tratamiento de los casos positivos detectados debe iniciarse cuanto antes y siempre antes del primer mes de vida.

Fuente: Vicente et al. An Sist Sanit Navar. 2017; 40(1):131-40. (9).

Cribado neonatal en Estados Unidos

Los primeros programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo y otras enfermedades endocrinas comenzaron a finales de la década de 1950 en Estados Unidos. Entonces, se instauró la Ley de detección de recién nacidos. Junto con el comité asesor de trastornos hereditarios, esta ley se encarga de evaluar y aprobar algunos trastornos nuevos para que sean incluidos en el panel central o primario de pruebas en el cribado neonatal. A nivel nacional se realizan pruebas para las 29 condiciones primarias que conforman el panel de Evaluación Uniforme Recomendado para Recién Nacidos [RUSP] (19).

Algunos estados han acogido las recomendaciones del comité asesor de trastornos hereditarios y han agregado pruebas para los trastornos adicionales. Cabe resaltar que esta decisión es autónoma de cada estado y sólo se está obligado a cumplir con el RUSP. El resto depende de las necesidades de cada población. Muchos factores, probablemente, contribuyeron a estas políticas de organización de la salud tan diferentes. Aunque el cribado neonatal se considera ampliamente útil y eficaz para mejorar

el pronóstico de muchos trastornos metabólicos, la demostración estadísticamente significativa del beneficio es difícil de alcanzar, por razones principalmente incidentales de las características de estos trastornos (5,20).

En 1963, Massachusetts se convirtió en el primer Estado en instaurar el cribado neonatal (NBS, newborn screening) para fenilcetonuria (PKU) de manera universal y obligatoria. Desde ese momento, se inició el debate sobre si debía instaurarse el NBS como una función central del sistema de salud (salud pública) o permitir que fuera manejado por el sector privado, ya que se argumentaba que ciertos componentes del NBS serían mejor manejados por dicho sector. Por otro lado, varios profesionales de salud concordaron en que el NBS debe mantenerse como un programa de salud pública, con la intervención del sector privado y comercial, para garantizar el tamizaje de todos los neonatos. Actualmente, el NBS hace parte de un programa de salud pública compuesto por seis partes [tabla 3] (21).

Tabla 3. Componentes del cribado neonatal como un programa de salud pública

Componentes	Explicación
Educación de padres y proveedores de salud	Crítico para el éxito del programa; recursos electrónicos e impresos de alta calidad disponibles para entender el proceso de cribado y cómo manejar resultados anormales.
Cribado en papel de filtro "tarjeta de Guthrie"	Las tarjetas con muestras sangre seca deben ser mandadas cuanto antes a un laboratorio de cribado para un análisis rápido. Recursos de fácil entendimiento (impresiones, vídeos) están disponibles por el Clinical and Laboratory Standards Institute.
Seguimiento a corto plazo de resultados anormales	Una vez analizados por el personal del laboratorio, debe localizarse al paciente y decidir, basado en el nivel de anormalidad y la clínica, si repetir la toma en el papel de filtro o continuar el seguimiento.
Confirmación del diagnóstico	Se involucran a especialistas en alteraciones metabólicas hereditarias, endocrinólogos o hematólogos pediátricos.
Manejo del caso y seguimiento a largo plazo	Después de la confirmación del diagnóstico los mismos especialistas y la entidad que cubre el programa de salud mantienen el seguimiento.
Evaluación del programa	Cada estado registra la cantidad de neonatos adecuadamente tamizados, velocidad en la cual se ubican los pacientes y la evolución del tratamiento.

Fuente: Fernhoff. Pediatr Clin North Am. 2009; 56(3):505-13. (21).

El Sistema de Información de Errores Innatos del Metabolismo (IBEM-IS) es una herramienta encargada de la recolección de datos, una especie de biblioteca en donde se encuentra almacenada información esencial de pacientes con errores congénitos del metabolismo. Su utilidad es bastante amplia en estudios retrospectivos.

Panorama general del tamizaje en América Latina

En América Latina, se ha visto una evolución en el campo del tamizaje neonatal desde 1970. De forma gradual, ha ido incorporándose al sistema de salud de cada país, de modo que esta prueba de cribado ha llegado a convertirse en parte de los programas nacionales de salud.

En el marco de un panorama global podría afirmarse que América latina tiene un patrón heterogéneo de cobertura y aplicación del tamizaje. Cabe resaltar que uno de los países con menor cantidad de enfermedades de tamizaje obligatorio es Colombia, lo que se asocia con las dificultades del sistema de salud pública.

Los países que llevan la delantera en el campo del cribado neonatal son Uruguay, Chile, Costa Rica, Cuba y Brasil. Los cuales cuentan con una

mayor cobertura, que alcanza, desde 2008, un promedio de 95,3 % de los recién nacidos vivos, con un esquema de tamizaje obligatorio de más de tres enfermedades, como se muestra en la tabla 4

Tabla 4. Cuadro comparativo de los programas de tamizaje neonatal ampliado en América Latina, 2008, adaptado a 2014

País	Porcentaje de cobertura (%)	Errores innatos del metabolismo (EIM) tamizados
Chile	98,0	HC, HSC, PKU, FQ, GAL
Costa Rica	99,3	HC, HSC, FQ, homocistinuria, tirosinemia, argininemia, citrulinemia
Cuba	99,5	HC, HSC, PKU, GAL
Uruguay	99,5	HC, HSC, PKU, FQ
Brasil	80,2	HC, HSC, PKU, GAL, MSUD, Hb
México	70,0	HC, HSC, PKU, MSUD, déficit de biotinidasa
Argentina	85,0	HC, HSC, PKU, GAL, FQ, MSUD, Déficit de biotinidasa
Colombia	80,0	HC
Panamá	48,0	HC, HSC, PKU, GAL, Hb, G6PDH
Paraguay	30,0	HC, HSC, PKU, FQ
Venezuela	25,0-30,0	HC, HSC, PKU, GAL
Nicaragua	6,0	HC
Perú	10,0	HC, HSC, PKU, GAL
Bolivia	–	A demanda
Guatemala	–	A demanda
Ecuador	35,0	HC, HSC, PKU, GAL
República Dominicana	–	A demanda
El Salvador	–	A demanda
Honduras	0	–
Haití	0	–

HC: hipotiroidismo congénito. HSC: hiperplasia suprarrenal congénita. PKU: fenilcetonuria.
GAL: galactosemia. FQ: fibrosis quística. G6PDH: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
Hb: hemoglobinopatías. MSUD: leucinosis.

Fuente: López G. Quito: San Francisco de Quito; 2011. (22).

Como otras consideraciones, resaltamos que, en países como República Dominicana, Honduras, El Salvador y Bolivia se realizan, a nivel privado y a demanda, determinaciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero con muy baja cobertura. En Colombia se hace obligatoria desde el año 2000 la búsqueda de hipotiroidismo congénito (HC), en muestra de cordón o talón; sin

embargo, son programas descentralizados, con una cobertura de 80 % en promedio en el país y de 99 % en Bogotá (23).

Panorama en Colombia

En la actualidad, en Colombia, existe el proyecto de Ley 001 del 24 de julio de 2017; que presenta una actualización por medio de la cual se establece el Programa Oficial de Cribado Neonatal en el país, cuyo objetivo es regular y ampliar la práctica del tamizaje para la detección temprana de errores innatos debidos a defectos en el metabolismo y otras patologías congénitas. Esta propuesta de ley está en proceso de sanción presidencial, lo que quiere decir que la rama ejecutiva también lo estudia y si está de acuerdo lo sanciona y lo promulga (4).

En el esquema que plantea dicha ley se confiere una serie de deberes a las instituciones prestadoras del servicio, como estar habilitadas y acreditadas ante el Organismo Nacional de Acreditación en Colombia (ONAC) y notificar los nuevos casos directamente al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Asimismo, se establecen obligaciones especiales del Sistema General de Seguridad Social en Salud que consisten en proveer las condiciones para la realización del tamizaje neonatal, toma de muestras, transporte y entrega de resultados a los usuarios, junto con su seguimiento a lo largo de la vida, para los casos con diagnósticos positivos, como parte integral de la atención.

El esquema de cribado neonatal manejado en Colombia hasta la fecha consiste en una única prueba, la TSH para identificar hipotiroidismo congénito. Esto se hace bajo el margen de lo establecido por el sistema de salud pública. Sin embargo, existen entidades que prestan el servicio de manera privada de pruebas que amplían el espectro de identificación de enfermedades metabólicas congénitas (22).

¿Cuál es la situación en Colombia en el área del cribado neonatal?

Dentro de los factores que dificultan el avance de Colombia en el área del cribado neonatal se encuentra, en primera instancia, el desconocer la existencia de estas pruebas. Otro factor que aporta a esto es la baja distribución de laboratorios en el territorio Colombiano, lo que dificulta el acceso a estas pruebas a una gran cantidad de la población. Dicho esto, dentro de los laboratorios que prestan el servicio de tamizaje/cribado neonatal se encuentran el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (IEIM), el Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI), Pregen Colombia, el Laboratorio de Investigación Hormonal (LIH SA), Genetix SAS, Asoclinic, el Laboratorio Médico Echavarría y Prolab (24-27), cuyas labores se describen a continuación:

- *IEIM*. Hace parte de la facultad de ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana y tiene dos objetivos principales: el avance y ofrecimiento de nuevas alternativas en las áreas de bases celulares y moleculares de errores innatos del metabolismo (EIM) y su diagnóstico. Actualmente presentan cuatro líneas de investigación con varios proyectos en curso.
- *CIBI*. Hace parte de la Universidad de los Andes y fue fundado en 1985 con el objetivo de ofrecer las primeras bases para la investigación en EIM. Cumple la labor de un centro de referencia que tiene como objetivo combinar la investigación y los servicios diagnósticos a la comunidad. El CIBI abarca esta función desde cuatro frentes: (a) estudio del perfil metabólico (aproximación de desórdenes del metabolismo de aminoácidos y carbohidratos); (b) detección de desórdenes en el metabolismo de los mucopolisacáridos; (c) tamizaje para enfermedades neurodegenerativas metabólicas; y (d) perfil de estudio para enzimopatías eritrocitarias. Asimismo, cuentan con protocolos para el monitoreo de enzimas lisosomales, en preparaciones celulares y sangre seca recolectada en papel de filtro. Este servicio solo está disponible en Bogotá.
- *Pregen Colombia*. Es un laboratorio con una larga experiencia en tamizaje neonatal y citogenética, con procesos validados por certificación ISO 9001-2015 del ICONTEC y vigilado por Supersalud. Dentro de los servicios que ofrecen, se encuentra la detección de HC, estudios citogenéticos, Pregen tradicional, Pregen ampliado, tamizaje visual, tamizaje auditivo y audiometría niños. El Pregen tradicional es un tamizaje neonatal en el cual se hace un análisis para detectar las enfermedades de mayor incidencia en la población colombiana,

utilizando sangre del cordón umbilical que, por exigencias de la Ley colombiana, se toma en el momento del parto, y una muestra de sangre de talón, unos días después. El Pregen ampliado realiza el análisis de rutina, complementado con el envío de una muestra al Children's Hospital Colorado, Clinical Laboratory – Biochemical Genetics, Aurora Co, EE. UU., para tamizar otra serie de enfermedades, utilizando la técnica de espectrometría de masas. Actualmente, sus laboratorios solo se encuentran en Bogotá.

- *Laboratorio de Investigación Hormonal (LIH SA).* Institución privada que, dentro de sus servicios, cuenta con el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y Diagnóstico Genético (GenPlux), que evalúa en los recién nacidos aquellos desórdenes hematológicos, hormonales y deficiencias enzimáticas que no se identifican fácilmente con exámenes de rutina. También tienen el programa de Previvir, que es la prueba para HC.
- *Genetix SAS.* Es un centro de diagnóstico en genética humana y reproductiva, que presenta una gama amplia de servicios entre los cuales están las pruebas prenatales. Asimismo, otras pruebas que realizan son de genética reproductiva, cariotipo, FISH, oncogenética, biología molecular, microarreglos y NGS/exoma. Tiene dos sedes, una en Medellín y otra en Bogotá.
- *Asoclinic.* Es un laboratorio de Cali, especializado en pruebas inmunológicas y de biología molecular. Dentro de su portafolio de pruebas, se encuentra el tamizaje neonatal ampliado. También presentan otro tipo de pruebas dentro de sus servicios ofrecidos.
- *Laboratorio Médico Echavarría.* Fundado en Medellín en 1948 por Alberto Echavarría Restrepo, dentro de su portafolio, realiza pruebas específicas de EIM y las consideradas de tamizaje. Es decir, el paciente debe tener conocimiento de estas enfermedades para que pueda solicitarlas.
- *Prolab.* Es un laboratorio clínico de referencia de más de 250 instituciones prestadoras de servicios (IPS) de salud, clínicas y hospitales del departamento de Antioquia, que desarrollan servicios de patología y citología, laboratorio clínico y de centro transfusional. Realiza exámenes específicos para alteraciones metabólicas, pero no tiene un set de pruebas o un servicio puntual para el tamizaje neonatal. Presenta una amplia cobertura en Antioquia, con sedes en Medellín, Rionegro, Envigado y Apartadó.

Todos los laboratorios listados reciben muestras para ser procesadas; el problema yace en que el transporte de las muestras a los laboratorios puede alterar el resultado y, en ocasiones, repetir la toma de muestra representa dificultad, más aun, en poblaciones con poco acceso a centros médicos capacitados. Igualmente, la distribución de laboratorios está localizada en grandes ciudades; además, hay varios laboratorios que no realizan las pruebas de tamizaje, sino que separan cada enfermedad. Es decir, es necesario que los padres del paciente tengan conocimiento de estas alteraciones metabólicas para que estas puedan ser solicitadas, lo cual dificulta aún más la realización de estas pruebas en la población más vulnerable.

Materiales y métodos

Para la elaboración del presente artículo se realizó el análisis bibliográfico de más de 30 artículos, en los cuales pudimos comparar la práctica de pruebas de tamizaje neonatal, en diferentes países, enfocándonos en la ley española, estadounidense y de algunos países de América Latina. Durante el desarrollo del análisis se planteó un esquema de búsqueda, con el fin de despejar sesgos y establecer veracidad en la información usada, para lo cual se usaron bases de datos de la Universidad Militar Nueva Granada, como Accessmedicine, Clinicalkey y UpToDate, entre otras. Se emplearon filtros como el uso exclusivo de artículos revisión, con no más de 12 años de publicación; se estableció este periodo de tiempo por el paralelismo que se llevó a cabo con información antigua y se empleó el filtro de idioma para utilizar únicamente información en inglés y español. Además, se usó información proveniente de páginas oficiales de instituciones de salud y entidades gubernamentales, para los aspectos de la normativa oficial correspondiente a los diversos países consultados e instituciones.

Discusión

Los programas de tamizaje neonatal se orientan a la detección presintomática de los errores innatos del metabolismo (EIM) por medio de pruebas de laboratorio, adaptadas a la población neonatal. En pocas palabras, los neonatos pueden ser tratados tempranamente gracias a estas pruebas y prevenir así una discapacidad tanto física como cognitiva e, incluso, la muerte. Esto es importante, pues, entre 2005-2010, los EIM y las anomalías cromosómicas ocasionaron el 21,5 % de las muertes de menores de un año y el 16,3 % en los menores de 5 años (23).

Dicho lo anterior, en España dentro de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud, está el programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el cual se detectan de manera precoz siete diferentes EIM (en Colombia solo se tamiza HC). Agregado a esto, se hace énfasis en la importancia del programa de cribado como parte crucial en las actividades preventivas de salud pública. Por otra parte, desde 1976 se creó un Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS), pionero del CN en España.

En 1963, Massachusetts se convirtió en el primer estado en instaurar el cribado neonatal (NBS, newborn screening) para PKU de manera universal y obligatoria; lo cual inició el debate de la implementación del CN en el sistema de salud pública (10,22).

Lo anterior equivale a decir que, en comparación con España y EE. UU., Colombia está atrasado unos 50 años en este tema; y, además, 20 de retraso en el uso de la tecnología de espectrometría de masas, revolucionaria en el mundo del tamizaje.

En cuanto a un panorama latinoamericano, Colombia no es el peor país en esta área, pero sí uno de los más atrasados. En América Latina y el Caribe; Uruguay, Costa Rica, Chile y Cuba han logrado una cobertura del 99,5 % de los neonatos, desde 2008. Asimismo, desde la década de 1970, los programas de tamizaje neonatal (PTN) se han ido implementando de manera progresiva en el sistema de salud de cada país, lo que significa un esfuerzo continuo y prolongado.

Asimismo, Colombia se encuentra dentro del grupo de los países que aún no cuentan con este recurso dentro de su programa de salud pública, los cuales, sin embargo, son pocos. Países como Brasil, Cuba, Chile, Costa Rica Argentina, Uruguay, México y Venezuela tienen instaurados PTN. A modo de comparación, los países que hacen un tamizaje extendido son México, Chile, Brasil, Argentina y Uruguay; Ecuador, Perú, Venezuela, Panamá y Bolivia hacen tamizaje ampliado de 5 enfermedades, mientras Colombia solo lo hace para una enfermedad (23).

Hasta el momento, Colombia está en una fase que podría denominarse inicial del tamizaje neonatal, debido a que solo cubre una enfermedad, el hipotiroidismo congénito; mientras, en el resto del mundo, se tamizan entre 7 y 40. La Resolución 412 de 2000, única hasta la fecha, establece la obligatoriedad de realizar la prueba a todos los recién nacidos, pero, aun con esto, en Bogotá las EIM son todavía la primera causa de muerte infantil.

Cabe resaltar que entre más enfermedades cobije un PTN se obtiene mejor balance costo-beneficio, ya que no se requiere de infraestructura adicional y compleja para tratar las enfermedades. Es decir, que por no generar una inversión importante para establecer un buen PTN están perdiéndose más recursos en salud. Un programa estructurado adecuadamente logra la eficiencia de la cobertura y un cambio considerable en los indicadores de morbilidad y mortalidad infantil (23).

En el último debate (mayo de 2019) sobre la Ley que instauraría un programa nacional de salud que lograra tamizar más enfermedades metabólicas, el Senado aprobó por unanimidad esta propuesta, enviada a sanción presidencial donde se tomará la decisión final. El senado declaró política pública esta ley, puesto que este programa beneficiaría a más de 660 000 niños que nacen, en promedio, cada año en nuestro país.

La propuesta, planteada desde el 2018 ante la Cámara y el Senado, consiste en ampliar a 7 las pruebas de tamizaje obligatorio en todo el territorio nacional. Las nuevas pruebas son hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hemoglobinopatías y déficit de biotinidasa (además de buscar ceguera y sordera en el recién nacido). Con esta medida, se busca reducir el costo del sistema de salud al enfrentarse de manera tardía con el diagnóstico de

miles de estos trastornos. Así lo manifiesta la representante a la cámara María Margarita Restrepo, al afirmar: "Las proyecciones económicas que hoy tenemos sustentan el proyecto, no solo financieramente sino socialmente. La idea es que avancemos a un sistema de salud de personas sanas, en el que se puedan prevenir el deterioro, la muerte y los desenlaces fatales".

Otros argumentos de peso para realizar el tamizaje neonatal son de carácter estadístico, donde por medio de cifras oficiales, se ha permitido estimar que, en Colombia, en 2015, cada semana murieron 168 niños por una enfermedad que pudo tamizarse y que esta cifra deja a Colombia como un país con 50 años de atraso en este campo, en comparación con el resto de América Latina.

Sin embargo, a pesar del respaldo que este proyecto de ley ha tenido por la comunidad médica y miles de activistas que han padecido en carne propia las consecuencias de un diagnóstico tardío sobre una enfermedad que puede tamizarse, algunos sectores políticos aún tienen dudas sobre el proyecto, por el impacto económico que representa, por lo que se espera este proyecto de ley cuente con la sanción presidencial y pueda implementarse a lo largo de todo el territorio nacional.

Conclusiones

El tamizaje neonatal es una herramienta útil a nivel de salud pública en nuestro país y a nivel internacional, porque abarca diagnóstico y prevención de errores innatos del metabolismo, lo que beneficia económicamente al Estado e impacta de manera positiva en los pacientes y a sus familias.

Teniendo en cuenta lo anterior, en el área del cribado neonatal, Colombia está estancado en la expansión de las pruebas y en la correcta implementación de un programa adecuado de tamizaje; presenta problemas en la financiación y en la correcta educación de la importancia del tamizaje. Por otra parte, estos programas en España y Estados Unidos hacen parte del programa en salud pública y están estrictamente regulados por el gobierno y los respectivos comités médico-científicos de cada país. Agregado a esto, resaltan la importancia de enseñar adecuadamente todo el proceso que involucra el tamizaje, no solo al equipo de salud, en cuanto prueba costo-efectiva a largo plazo, sino también a la población general (tabla 3).

En conclusión, Colombia se enfrenta a un problema de salud pública en el cual un porcentaje importante de la población puede estar cursando una EIM. Por su evolución, estas enfermedades llevan a complicaciones importantes en el desarrollo normal de las personas y, a futuro, causarán un gasto económico que puede prevenirse. Hasta hace poco, el tamizaje logró avanzar mínimamente por el Proyecto de Ley 001, del 24 de julio del 2017; aun así, el programa de cribado/tamizaje sigue siendo algo desconocido para la población en general y un problema de salud latente en todo el país.

Conflicto de intereses

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

Referencias

1. Xunta de Galicia. Actualización del Programa Gallego para la Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas en Período Neonatal. Resultados 2010. [Actualizado en 2010; consultado el 20 de noviembre de 2019]. Disponible en https://www.sergas.es/cas/Documentacion-Tecnica/docs/SaudePublica/metabolopatias/0023503_Metabolopatias%2021F%20castellano%20v1.pdf
2. Rice GM, Steiner RD. Inborn errors of metabolism (metabolic disorders). Pediatr Rev. 2016; 37(1):3-15.
3. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr Clin North Am. 2008; 55(5):1113-27.
4. Berry SA. Newborn screening. Clin Perinatol. 2015; 42(2):441-53. Doi: https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.03.002
5. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn screening: History, current status, and future directions. Pediatr Clinin North Am. 2018; 65(2):389-405. Doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.013
6. Calderón López MG, Parrilla FJ, Martínez AL. Screening neonatal. Protoc Diagnóstico Ter la AEP Neonatol. 2008; (44):11.
7. Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. Pediatrics. diciembre de 2019;144(6). pii: e20190904. Doi: 10.1542/peds.2019-0904

8. DeTolve G. Newborn screening. En: Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, Patel DR, (eds). Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan [Internet]. Springer International Publishing; 2016 [citado el 13 de noviembre de 2019]. p. 631–40. Disponible en: https://www.springer.com/gp/book/9783319180953
9. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. Anales Sis San Navarra. 2017; 40(1): 131-40.
10. Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez-Arnao MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017; 8(1):47–61.
11. 1. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría K, Montejo M, García Jiménez MC. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2008; 31:55-73.
12. 1. Chiriboga Varas AR. Nivel de conocimiento de los padres de familias sobre la importancia de realizar el tamizaje neonatal a los recién nacidos en el Centro de Salud de Pascuales de la Ciudad de Guayaquil, 2014 [Internet] [Pregrado]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2015 [citado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/8168.
13. Lema CY, Morquecho AG. Impacto del programa de tamizaje metabólico neonatal en madres con niños menores de 1 mes de edad que asisten a la consulta médica en el centro de salud nº 1 de la ciudad de Ibarra en el periodo de enero a septiembre, 2012 [Internet] [Pregrado]. [Ibarra]: Universidad Técnica del Norte; 2013 [citado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://repositorio.utn.edu.ec/bitstream/123456789/1999/1/06%20ENF%20518%20TESIS%20LISTA%20ENERO%202013.pdf
14. Goldman L, Shafer IA. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. Madrid: Elsevier. 2016. Pp. 2888.
15. Jameson J, De Groot L, Leslie J, David M, Giudice L, Grossman AB, Potts JT. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7ª Ed. Saunders (ed). Elsevier; 2016. Pp. 132-47.
16. Wilcken B, Rinaldo P, Matern D. Newborn screening for inborn errors of metabolism. En Saudubray JM, Berghe G. Walte J (eds.). Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. Verlag Berlin Heidelberg: Springer. 2012. Pp. 660.
17. Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. Pediatrics. 2006; 117(5):1793-9.
18. McKee-Garrett TM. Overview of the routine management of the healthy newborn infant [Internet]. [Actualizado en 2019; consultado el 3 de noviembre de 2019]. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant#H24
19. Anderson S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. J Pediatr Health Care. 2018; 32(3):285-94.
20. Parini R, Corbetta C. Metabolic screening for the newborn. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011;24(S2):S6-8.
21. Fernhoff PM. Newborn Screening for Genetic Disorders. Pediatrics Clinics of North America. 2009; 56(3):505-13.
22. López G. Propuesta de un modelo de programa nacional de pesquisa neonatal para errores innatos del metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades. [Internet] [Maestría]. [Quito]: San Francisco de Quito; 2011 [citado el 13 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1468
23. Cámara de Representantes de Colombia. Proyecto de Ley número 001 de 2017. Gaceta del Congreso. 2017. 454: 1-38. Disponible en http://svrpubindc.imprenta.gov.co/senado/index2.xhtml?ent=Camara&fec=06-06-2019&num=454
24. Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI). Universidad de los Andes [Internet]. [Actualizado en 2014; consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://cibi.uniandes.edu.co/index.php?option=com_content&view=article&id=7&Itemid=101
25. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (IEIM). Pontificia Universidad Javeriana. Misión Instituto De Errores Innatos Del Metabolismo [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://ciencias.javeriana.edu.co/departamento-instituto/instituto-errores-innatos-metabolismo#.XLeSwehKjIU
26. Pregen Colombia. Pregen Colombia [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://www.pregencolombia.com/site/
27. Laboratorio de Investigación Hormonal (LIH). Laboratorio de Investigación Hormonal [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://www.lablih.net/10/index.php
29. Genetix SAS. Genetix [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://genetix.com.co/

29. ASOCLINIC. Laboratorio Clínico Asoclinic [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://asoclinic.com/

30. Laboratorio Echavarría. Laboratorio Médico Echavarría [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://laboratorioechavarria.com/

31. Prolab. Prolab [Internet]. [Consultado el 13 de noviembre de 2019]. Disponible en http://www.prolab.com.co/institucional

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)
Editorial Neogranadina
enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 119 - 130

CC BY NC ND

ENTORNO

Paciente imaginario

laura Alejandra Roa Culma[a]

Motivo de consulta: *"Estoy sangrando y no siento a mi bebé".*

Enfermedad actual:
Mujer de 28 años, multípara con embarazo de 35 semanas y 2 días, que acude al servicio de urgencias en traslado primario desde el lugar de su vivienda por sangrado vaginal abundante y disminución de los movimientos fetales, además de cifras de tensión elevadas.

Revisión por sistemas:
Cardiopulmonar: niega palpitaciones, niega dolor torácico, niega disnea.
Gastrointestinal: deposiciones diarias sin alteraciones.
Genitourinario: diuresis sin cambios, 3-4 veces al día; niega síntomas irritativos urinarios.

Antecedentes:
Ginecobstetricos: segunda gestación, anterior parto hace 5 años por vía vaginal sin ninguna complicación. Controles prenatales: 5.

Examen físico:
Paciente en regular estado general, alerta, orientada, cifras tensionales 198/135 mmHg (estadio III), frecuencia cardiaca de 90 lpm. Estas cifras tensionales la sitúan en preeclampsia severa. Lo positivo al hallazgo en el examen físico: a la palpación abdominal con un útero hipertónico, sin periodo de relajación y sangrado genital rutilante claro, se realiza un barrido ecográfico encontrando un feto único vivo, cefálico con fetocardia positiva.

Preguntas:
1. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico que le da a esta paciente?
2. ¿Solicitaría algún paraclínico para confirmar su impresión diagnóstica? ¿Cuál?
3. ¿Qué causas pueden desencadenar este cuadro clínico?
4. ¿Qué datos de la enfermedad actual pueden orientarlo a hacer un diagnóstico más preciso?
5. ¿Cuál es el principal manejo de esta patología?

a Estudiante de Internado I, Universidad Militar Nueva Granada.

Hipoglicemia neonatal, un enfoque a través de los errores innatos del metabolismo

Alfredo Uribe Ardila, Ph. D.[b]

Introducción

La glucosa es una de las principales fuentes de energía para diversos tejidos a nivel corporal y en forma general, y además es un principio molecular común para la generación de ATP en la mayoría de los organismos. Estas circunstancias se relacionan estrechamente con la naturaleza ubicua de la glucolisis, la ruta natural de transformación de la molécula en compuestos portadores de energía, metabolitos intermedios y puntos de acceso para otros recursos gluconeogénicos (1, p339-40).

Bajo esta perspectiva, mantener los niveles de glucosa sanguínea adquiere una importancia crítica, sobre todo en los seres humanos, en los cuales algunos tejidos manifiestan una notable dependencia metabólica de esta biomolécula. Entre estos se cuenta el cerebro, un tejido extremadamente sensible a los valores que sobrepasan los límites de referencia considerados normales a nivel plasmático —individuos: ≤ 30 días: ≥ 47 mg dl (2); ≥ 31 días: 70-100 mg/dl (3)—.

La estrategia metabólica se orienta entonces a mantener una normoglucemia constante. Esta circunstancia requiere de la máxima dinámica celular, en la que están implicadas la absorción de glucosa desde el recurso nutricional, la glucogenólisis y la gluconeogénesis, entre otros procesos —figura 1 tomada y modificada de (4, p134)—.

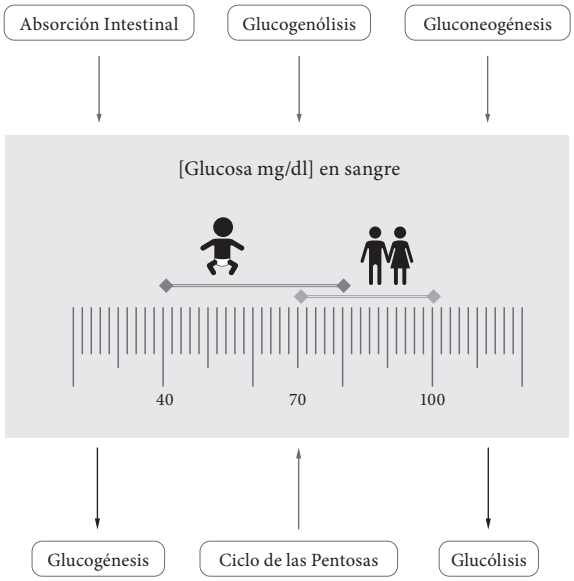


Figura 1. Equilibrio de la glucosa corporal. Se observan los diferentes factores que aportan o consumen la biomolécula afectando su concentración. Imagen tomada y modificada de (4, p134).

Son entonces una gran cantidad de factores los que influyen en el mantenimiento de un intervalo fisiológico de concentración de glucosa, un fenómeno de notable importancia para ciertos tipos celulares dependientes energéticamente del metabolismo de la biomolécula. Esta situación se hace aún más

b Docente investigador de la Universidad de los Andes
Docente Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada

apremiante cuando las concentraciones totales circulantes y reservas son limitadas: aproximadamente 20 g en el líquido extracelular y 75 g en reserva hepática, cantidades que excluyendo la reserva muscular, representan aproximadamente un aporte continuo del carbohidrato durante dieciséis horas de ayuno —valores en adultos— (5, p282).

Bajo esta premisa el sistema se orienta a mantener un control férreo sobre las concentraciones del carbohidrato porque tanto los fenómenos hiperglucémicos como los hipoglucémicos son catastróficos para el buen funcionamiento corporal, siendo estos últimos el objetivo del presente documento (figura 2).

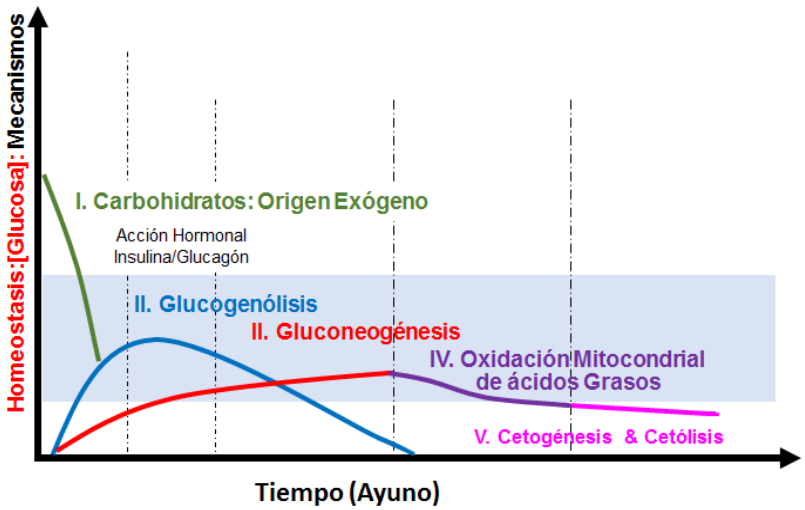


Figura 2. Mecanismos para la homeostasis de la glicemia. El diagrama esquematiza en forma general la acción secuencial de diferentes estrategias metabólicas para mantener el estado normoglucémico. Tomado y modificado de (11).

Los primeros registros de hipoglicemia neonatal fueron documentados en 1959 por Marvin Cornblath y cols., quienes describieron fenómenos convulsivos en recién nacidos pequeños para la edad gestacional y prematuros, que en forma recurrente podían asociarse a déficit neurológico a largo plazo (6). Dicha situación estaría íntimamente relacionada con la dependencia cerebral de un aporte estable de glucosa como fuente de energía, cuya interrupción acarrea un daño neural de tal gravedad que puede llegar a compararse con las lesiones isquémicas secundarias a paro cardiaco (7, 8).

Periodo neonatal: ¿Hipoglicemia transitoria?

Al momento del nacimiento, los valores de glucosa en el recién nacido equivalen a un 70 % del valor glicémico materno, concentración que se reduce notablemente durante la primera hora posparto (20-25 mg/dl). En condiciones normales tal circunstancia suele ser transitoria y los valores tienden a normalizarse en el curso de las siguientes horas o días de vida. Pero debe recordarse que se trata de un estímulo fisiológico fundamental, que desafía las rutas de generación del carbohidrato a través de gluconeogénesis y glucogenólisis y que, por ende, en forma indirecta incentiva el metabolismo oxidativo de las grasas y la necesidad de ingesta (9, 10).

¿Qué sucede si el fenómeno hipoglucémico neonatal se hace persistente?

Es claro el desafío que enfrenta el sistema metabólico neonatal en las primeras horas de vida, cuando debe regular por sí mismo los niveles de glucosa, críticos para la supervivencia. En ese

sentido, diversas fuentes de energía y bioseñales participan en el proceso de mantener un nivel que no comprometa la estabilidad funcional de ciertos tipos celulares, especialmente el sistema nervioso central, cuyos daños pueden ser potencialmente irreversibles y que suele ofrecer las primeras manifestaciones clínicas (10, 11).

Los signos relacionados con bajos niveles de glucosa suelen ser inespecíficos, pero reflejan principalmente la estimulación adrenérgica del sistema nervioso simpático —expresada en taquicardia, diaforesis, palidez y temblores— y el compromiso del sistema nervioso central —manifestado en letargo, convulsiones, apnea y coma—. Sin embargo, es conveniente indicar que algunos neonatos pueden tener algún nivel de tolerancia a bajos niveles de glucosa y cursar esta condición, por lo tanto, en forma asintomática. Tales casos requieren igualmente un monitoreo estricto (9-12).

Una vez se ha confirmado cuantitativamente un fenómeno persistente de hipoglucemia neonatal (glicemia ≤ 47 mg/dl) se debe establecer la causa primaria de la anormalidad. El protocolo diagnóstico se orienta fundamentalmente a dos etiologías, metabólicas y endocrinas, previo descarte de circunstancias relacionadas con la edad gestacional o con procesos infecciosos, entre otros —tabla 1— (12-14).

Tabla 1. Enfoque diagnóstico de la hipoglicemia neonatal. Se describen en forma general las etiológicas metabólicas y endocrinas relacionadas con hipoglicemia neonatal persistente. Tomado y modificado de (11, 12).

Hipoglicemia neonatal
Etiología metabólica
Enfermedades de almacenamiento de glucógeno.
Desórdenes del metabolismo de la galactosa.
Desórdenes del metabolismo de la fructosa.
Enfermedad de orina en jarabe de arce.
Acidemias orgánicas.
Defectos en los mecanismos de transporte mitocondrial y beta-oxidación de ácidos grasos.
Defectos en la cetogénesis.
Desórdenes de la gluconeogénesis.
Deficiencia de glicerol quinasa.
Defectos en la cadena respiratoria mitocondrial

Hipoglicemia neonatal
Etiología endocrina
Hiperinsulinismo.
Primario.
Secundario.
Neonato de madre diabética.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
Eritroblastosis fetal.
Hipopituitarismo.
Desórdenes adrenales.
Deficiencia de glucagón
Ausencia de substrato
Relacionada con el crecimiento neonatal.
Retardo en el crecimiento intrauterino.
Pequeño para la edad gestacional.
Prematuro.
Otras condiciones médicas.
Sepsis.
Asfixia.
Posterior a exanguinotransfusión.
Enfermedad cardiopulmonar.

Hipoglicemia neonatal y errores innatos del metabolismo

Aunque existe una gran controversia sobre el vínculo entre la definición de un estado hipoglucémico en el recién nacido y un valor numérico de concentración de glucosa, es absolutamente claro que la persistencia del fenómeno en neonatos, sintomáticos o no, requiere de una orientación oportuna de la etiología. Mas aún cuando valores anómalos de tal marcador vienen acompañados de valores sospechosos en otros biomarcadores metabólicos, especialmente cuando se relacionan con errores innatos del metabolismo (EIM), que si son ignorados pueden llevar a una descompensación aguda y catastrófica (11, 15).

La orientación correcta de este desbalance metabólico implica recordar que durante el periodo de gestación el feto no depende de su arsenal enzimático para mantener los niveles de glucosa pues mediante difusión pasiva a través de la placenta está recibiendo un aporte constante del carbohidrato que procede del metabolismo materno. De esta manera, muchos mecanismos enzimáticos implicados en la generación de novo de la biomolécula (ej.:

gluconeogénesis) son prácticamente inexistentes al comienzo de la vida extrauterina. Esta circunstancia hace que las primeras horas posparto sean un desafío para todo el sistema celular neonatal, que debe responder en forma exclusiva a las necesidades energéticas corporales usando todas las estrategias metabólicas posibles. Esto implica igualmente que cualquier evento patológico que afecte el curso de la maternidad, y por tanto la madurez del recién nacido, puede ser un factor de riesgo que afecte ese proceso critico de adaptación metabólica (16, p810).

La hipoglucemia del neonato requiere entonces de una minuciosa historia perinatal, que permita inicialmente establecer factores de riesgo tales como pruebas anormales de la tolerancia materna a la glucosa, prematurez o retardo en el crecimiento uterino, estrés relacionado con asfixia o hipotermia y sepsis, entre las circunstancias más relevantes. Tras ser descartadas estas condiciones como causa de la baja disponibilidad del carbohidrato, se requiere la valoración de insulina y la orientación del estudio hacia los EIM (12, 17).

Ahora, cuando los bajos niveles de glucosa se orientan a una causa metabólica, se debe considerar que la manifestación suele acompañarse de la alteración de otros biomarcadores metabólicos, tales como acidosis metabólica o láctica, cetosis o hipocetosis, entre otros hallazgos. Se debe entonces ser muy riguroso en la interpretación correcta de las señales bioquímicas dada la diversidad de rutas metabólicas cuyos bloqueos enzimáticos pueden ocasionar esa anormalidad —figura 2— (11).

La panorámica diagnóstica del síndrome hipoglucémico neonatal bajo la óptica de un trastorno hereditario del metabolismo ofrece, por lo tanto, una complejidad notable por los múltiples agentes enzimáticos cuya alteración puede relacionarse con la anomalía y que no necesariamente participan de forma directa en el metabolismo de la glucosa. Se requiere entonces de una estrategia clínica adicional de aproximación, relacionada con una situación particular que puede sumarse a las manifestaciones neurológicas ya descritas. Se trata de los hallazgos de enfermedad hepática a los cuales se les ha descartado naturaleza infecciosa. Entre otros, la hepatomegalia o disfunción hepática que en forma concomitante muestre una persistente hipoglicemia en el recién nacido requiere en forma prioritaria descartar la presencia de un EIM porque el curso natural de la enfermedad suele ser de mal pronóstico (11, 18). Un aspecto fundamental que debe tenerse en cuenta para establecer una correcta orientación del neonato crítico por hipoglicemia persistente o recurrente es el factor desencadenante. Una correcta anamnesis puede determinar si la crisis se origina posingesta y se relaciona con algún tipo de alimento, si es persistente y la administración de glucosa endovenosa solo ofrece una corrección momentánea o si es el ayuno el componente que rompe el equilibrio metabólico (11, 15, 18). Bajo esta perspectiva, se debe disponer de un perfil metabólico básico, que permita discriminar entre acidemias orgánicas, enfermedades de depósito de glucógeno, defectos enzimáticos en la gluconeogénesis y trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos —figura 3— (11).

Conclusiones

La incidencia de la hipoglicemia neonatal está documentada en 2 a 3 de cada 1000 recién nacidos (19, p828-34), con una clara tendencia al incremento en poblaciones con antecedentes de riesgo, circunstancia que lleva sin duda a considerar el fenómeno como una condición que requiere vigilancia prioritaria en el periodo neonatal.

Establecer la causa de valores persistentemente bajos de glucosa y refractarios al tratamiento se puede convertir en una urgencia neonatal, más cuando se acompañan de parámetros bioquímicos que orientan a EIM, una situación que requiere un manejo inequívoco y oportuno para evitar un curso catastrófico y de consecuencias irreversibles.

Referencias

Pratt CW, Cornely K. Essential biochemistry: Glucose metabolism. Tercera edición. Hoboken (NJ): Wiley; 2014.

Checking blood glucose in newborn babies. Paediatr Child Health. 2004 dic.; 9(10): 718-48.

American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(Supl 1): s11-s14.

Cardella L, Hernández R, Upmann C *et al*. Bioquímica humana: metabolismo de los glúcidos. La Habana: Ciencias Médicas; 2007.

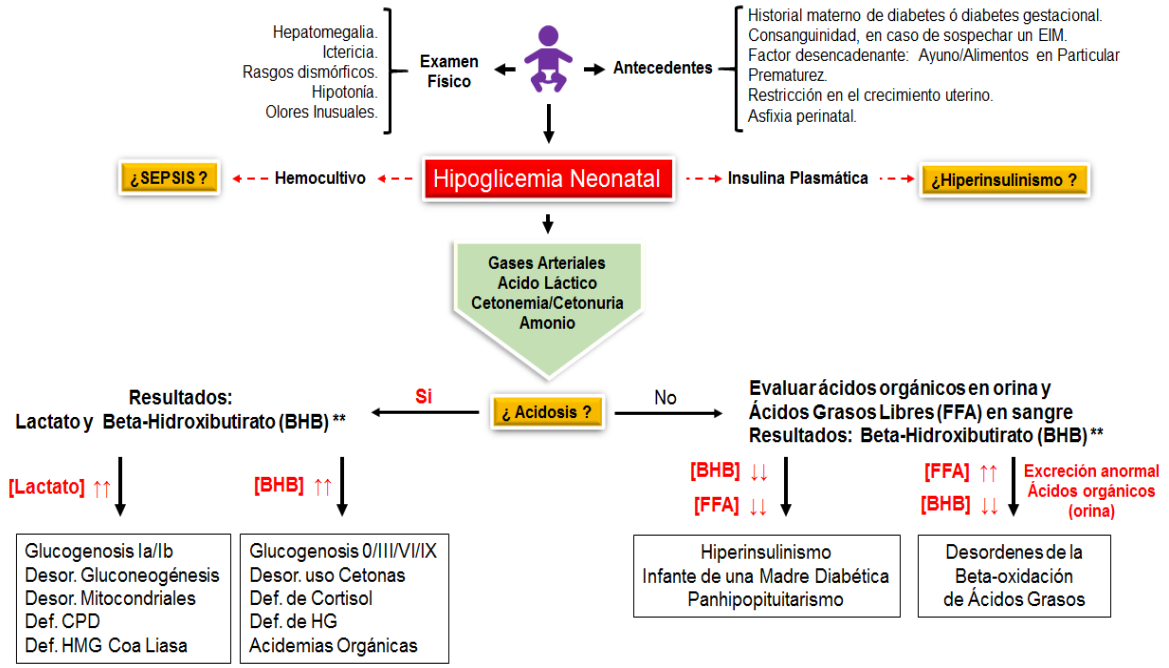


Figura 3. Diagnóstico diferencial de la hipoglicemia neonatal centrado en un error innato del metabolismo. El diagrama ofrece un enfoque general de los estados hipoglucémicos, que podrían estar relacionados con trastornos hereditarios que comprometen la homeostasis de la glucosa sanguínea. Desor. = Desordenes; Def. = Deficiencia; HMG = hidroximetilglutaril; HG = hormona del crecimiento (11).

Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica: homeostasis de la glucosa y metabolismo del combustible: diabetes mellitus. Quinta edición. Barcelona: Elsevier; 2019.

Cornblath M, Odell GB, Levin EY. Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. J Pediatr. 1959; 55(5): 545-62.

Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjo BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. Acta Neuropathol. 1984; 64:177-91.

Auer RN. Hypoglycemic brain damage. En: Fujikawa DG, editor. Acute Neuronal Injury. Cham: Springer; 2018. 175-188.

Rozance PJ, Hay WW. Neonatal hypoglycemia —answers, but more questions. J Pediatr. 2012; 161(5): 775-776.

Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 feb.; 22(1): 36-41.

Weinstein DA *et al.* Inborn errors of metabolism with hypoglycemia: Glycogen storage diseases and inherited disorders of gluconeogenesis. Pediatr Clin North Am. 2018 abr.; 65(2): 247-65.

Marles SL, Casiro OG. Persistent neonatal hypoglycemia: Diagnosis and management. Paediatr child health. 1998; 3(1): 16-9.

Abramsky A, Hamdan AH. Neonatal hypoglycemia. Stat Pearls Publishing [Internet]; 2019.

Stomnaroska-Damcevski O *et al.* Neonatal hypoglycemia: A continuing debate in definition and management. Prilozi. 2015; 36(3): 91-7.

Rozance PJ. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. UpToDate [Internet]. 2016 sep. 8. Disponible en: https://tinyurl.com/w3j53ss

Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de pediatría: hipoglicemia. Vigésima edición. Barcelona: Elsevier; 2016.

McGowan JE. Neonatal hypoglycemia. Pediatr Rev. 1999; 20: 6.

Alam S, Sood V. Metabolic liver disease: When to suspect and how to diagnose? Indian J Pediatr. 2016; 83(11): 1321-33.

Bueno G, Rodríguez F. Tratado de pediatría: hipoglicemia. Primera edición. Barcelona: Océano; 2007.

Premio nobel

Virus oncogénicos como inspiración para un galardonado premio nobel

Zulma Alejandra Lozano Sánchez[c]

Tomado de: Nobel award opens old wounds. Lancet Infect Dis. 2008; 8(11): 659.

Desde 2008 el campo de la investigación en oncología ha dado un giro radical: en el mes de octubre de ese año es entregado el premio Nobel de Medicina a Harald Zur Hausen y sus colaboradores (como Lutz Gissmann) por ser pioneros en la investigación del VPH y sus serotipos como inductores de oncogenicidad específicamente en áreas de transición de epitelios (p. ej., los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado en cuello uterino y región anal, entre otras ubicaciones). Desde ese momento cobra importancia conocer sobre el paradigma de los virus oncogénicos pues un 20 % de los tumores humanos se asocian con el virus del papiloma humano, el de las hepatitis B y C, el linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV 1) y el de Epstein-Barr, inductores de cáncer hepatocelular, cáncer cervicouterino, carcinoma nasofaríngeo, linfomas de Burkitt y Hodgkin, y algunas leucemias —por cierto, los dos primeros representan 80 % de los tumores malignos relacionados con virus— (1).

Pero ¿quién era Harald Zur Hausen? ¿Cómo empezó su interés en el origen del cáncer causado por virus oncogénicos? ¿En qué va actualmente este gran avance para la medicina y la sociedad? Harald nace el 11 de marzo de 1936 en Alemania, estudia Medicina en Hamburgo y Düsseldorf y su vida profesional como médico asistente e investigador inicia en 1966 en Filadelfia (Estados Unidos), donde trabajó en el Laboratorio de Virología del Children's Hospital. Allí tuvo la oportunidad de demostrar la presencia del material genómico del virus Epstein-Barr en células de linfomas de Burkitt en población infantil africana y en células de carcinoma nasofaríngeo. Para 1969 regresa a Alemania, donde obtiene el nombramiento de profesor titular de la Universidad de Würzburg, específicamente en el Instituto de Virología (2).

Desde su mayor acercamiento previo al tema, en Filadelfia, entendió el poder oncogenético del virus Epstein-Barr. En 1976 centró por completo su

c Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina, Bogotá

investigación en las infecciones de virus inductores de oncogenicidad. De hecho, en ese mismo año publicó la hipótesis de que el virus del papiloma humano juega un papel importante como causa del cáncer de cuello uterino y propuso cuatro criterios para todo virus como agente oncogénico (3):

1. Evidencia epidemiológica de que la infección viral es un factor de riesgo de padecer cáncer.
2. Coexistencia persistente del genoma del virus en las células tumorales.
3. Estimulación de la proliferación celular en cultivos después de la transfección del genoma viral o de parte del mismo.
4. Demostración de que el genoma viral induce la proliferación y el fenotipo neoplásico del tumor.

Ahora la pregunta que surge es ¿cómo logra analizar su hipótesis hacia finales de la década de los setenta? Harald Zur Hausen inició una gran búsqueda de VPH en muestras tipo lesiones cervicales (verrugas). En esta época ya se contaba con tecnología de ADN, que se utilizó para aislar el genoma del VPH (4). Ensayos de hibridación y restricción demostraron que los virus aislados de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos: 1, 2, 3, 4 y así sucesivamente, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus (5).

En 1980, con el ADN del VPH 1 ya identificado, Lutz Gissmann (profesor asociado en el laboratorio de Zur Hausen) identificó y aisló el genoma del VPH 6 de un condiloma acuminado, además de descubrir el VPH 11 en un papiloma laríngeo (6).

Entre 1983 y 1984 tuvo lugar el punto decisivo en la investigación de Zur Hausen, cuando sus colaboradores Dürst y Gissman lograron aislar los serotipos VPH 16 y VPH 18 a partir de muestras tipo lesiones de cáncer de cuello uterino (7). Para 1985, además de continuar su arduo trabajo en el estudio del VPH, el equipo de investigación aisló por microscopía electrónica el virus de Epstein-Barr a partir de muestras de tumores. No es extraño pues que el profesor Zur Hausen fuera presidente y miembro de la junta de asesoramiento científico del Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer desde 1983 hasta 2003 (3).

Lo anterior fue la primera evidencia experimental concreta de la asociación entre el VPH y el cáncer cervicouterino. Con esos descubrimientos se fortaleció la hipótesis de que dicho virus es el agente causal de tal cáncer y creció rápidamente en todo el mundo el interés investigativo por otras neoplasias genitales. Además, siguió avanzando y fortaleciéndose el estudio de la oncogenicidad de esos virus (4).

Más adelante se demostró que entre 60 % y 70 % de las mujeres con carcinoma cervicouterino y neoplasia intraepitelial cervical de alto grado eran portadoras de los serotipos VPH 16-18 —de alto riesgo (oncogénicos)—. Por otra parte, los serotipos VPH 6-11 (bajo riesgo) también se encontraron en lesiones benignas, como el condiloma acuminado, la neoplasia intraepitelial de bajo grado e infecciones asintomáticas. Durante el estudio del genoma viral de dichos serotipos se encontró que se integraban con el genoma celular preservando los oncogenes E6 y E7, y que con el gen E2 completo se atenuaba su actividad. Sin embargo, el rompimiento del gen E2 permite la activación de los oncogenes virales, lo que a su vez propicia la evolución tumoral de la lesión preinvasora, además de la estimulación y el crecimiento tumoral, lo que confieren mayor capacidad oncogénica a la célula neoplásica. No obstante, variantes genéticas del VPH difieren entre sí hasta en 2 % de su genoma, y algunas se han relacionado con lesiones más avanzadas o tipos histológicos de comportamiento más agresivo, que aún continúan en estudio (8).

Más de trescientas publicaciones de alto impacto en el campo de la virología y la oncología demuestran la gran contribución científica del profesor Zur Hausen en la comprensión del papel de los virus en algunos tipos de cáncer. Pero cabe preguntarse: ¿Qué ha pasado desde el planteamiento de esta hipótesis? Posteriormente Zur Hausen inició la búsqueda de mecanismos de respuesta inmunitaria del huésped con VPH en conjunto con Gissmann y el resto de sus colaboradores, pero aún es muy poco lo que se conoce y la investigación continúa. No obstante, hasta el momento el objetivo es ampliar el estudio, aún en fase preclínica, sobre la eficacia de los *virus like particles*, que funcionan como viriones producidos de forma recombinante en el laboratorio (9).

Por otro lado, esos trabajos científicos llevaron al desarrollo de una vacuna contra dicho virus, que llegó al mercado por vez primera en 2006 y cuya eficacia ha sido avalada por la industria farmacéutica. Por el momento existen dos tipos de vacunas profilácticas usadas actualmente. Sus nombres comerciales son Gardasil 9 y Cervarix y su objetivo es disminuir la carga de la enfermedad por VPH. Según reportes del Instituto Nacional de Salud en el mundo se estiman 300 millones de infecciones nuevas por VPH al año sin anomalías detectables, 30 millones de verrugas genitales, 30 millones de displasias cervicales de bajo grado (NIC I), 10 millones de displasias cervicales de grado alto (NIC II/III) y 500 000 casos de CCU (cáncer de cuello uterino). Además, se calcula que más del 80 % de la carga de la enfermedad se presenta en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres (10, 11).

Finalmente, en 2008 Harald Zur Hausen es merecedor del premio Nobel de Medicina específicamente por sus aportes al campo de la oncología. Es evidente que Zur Hausen revolucionó el conocimiento sobre lo que hasta ese momento se tenía del origen viral del cáncer creando nuevos paradigmas y nuevos estudios aún en fase preclínica. De Zur Hausen queda como reflejo su gran espíritu innovador, su alta creatividad y su interés por el aumento del conocimiento.

Referencias

1. Petry K. Loops in the natural history of cervical cancer. Lancet Oncol [Internet]. 2011 [citado 2019 jun. 10]; 12(11): 986. Disponible en: https://www-clinicalkey.ezproxy.umng.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S1470204511702558
2. Pincock S. Virologist wins Nobel for cervical cancer discovery. The Lancet [Internet]. 2008 [citado 2019 jun. 10]; 372(9647): 1374. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.ezproxy.umng.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S014067360861572X
3. Aguilar R, Campos J. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatología Rev Mex [internet]. 2009 [citado 2019 jun. 3]; 53(5): 234-42. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2009/rmd095e.pdf
4. Ochoa F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/II. GAMO [Internet]. 2014; 13(5): 308-31. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114805966
5. López A, Lizano M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. Cancerología [internet]. 2006 [citado 2019 jun. 3]; 1: 31-55. Disponibilidad: http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172193073.pdf
6. Sanabria JG. Virus del papiloma humano. Artículo de revisión [internet]. [2019 jun. 3]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/virusdelpapilomahumanosanabria.pdf
7. Mirghani H, Lacau Saint-Guily J. Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe. EMC-Otorrinolaringol [Internet]. 2016; 45(1): 1-13. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.ezproxy.umng.edu.co/#!/content/emc/51-s2.0-S1632347516760863
8. Lizano M, García A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Cancerología [Internet]. 2009; 4: 205-16. Disponible en: http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf
9. Evolución histórica de las vacunas contra el virus papiloma humano. Rev Chil Obstet Ginecol. 2014; 79(6): 455-58. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v79n6/art01.pdf
10. Soto B. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) primera fase. Ministerio de Salud y Protección Social República de Colombia. 2012 jun. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Lineamientos%20VPH.pdf
11. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Virus del papiloma humano. Información sobre el VPH para los médicos. 2007 ag. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/literatura_interes/Virus%20del%20 papiloma%20humano.pdf

Respuestas paciente imaginario

laura Alejandra Roa Culma

1. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico que le da a esta paciente?
   Se trata de una hemorragia en el tercer trimestre del embarazo que puede llevar a un estado fetal insatisfactorio, con signos de hipoxia fetal por hipoperfusión uterina, y finalmente a la muerte fetal, si no se maneja a tiempo. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran placenta previa, *abrupcio placentae* (desprendimiento prematuro de la placenta) y ruptura uterina. Los datos en la historia clínica que permiten enfocar el diagnóstico son: hemorragia vaginal roja oscura, de inicio súbito, sin coágulos, posterior a la presencia de dolor, además de compromiso del estado general, palidez y taquicardia. Sin embargo, existen casos en los que la sangre puede quedar retenida y ocasionar una hemorragia oculta. Por tanto, la hemorragia vaginal no es evidente (desprendimiento oculto, 20 %).

   Todo sangrado genital después de la segunda mitad del embarazo es una *emergencia* médica.

2. ¿Solicitaría algún paraclínico para confirmar su impresión diagnóstica? ¿Cuál?
   No es necesario ningún paraclínico de emergencia. Lo importante es identificar los signos clínicos precisos que lleven al diagnóstico certero y al manejo médico inmediato. Sin embargo, puede realizarse una monitoría fetal, que reflejaría el estado metabólico del feto y su oxigenación.

3. ¿Qué datos de la enfermedad actual pueden orientarlo a hacer un diagnóstico más preciso?
   Existe una triada clásica para identificar el desprendimiento prematuro de la placenta:

   - *Hemorragia* (80 %-90 %).
   - Actividad uterina: *hipertonía uterina* con dolor a la palpación e incapacidad de discernir las partes fetales (*útero en leño*). No hay relajación uterina.
   - *Compromiso fetal*: va desde estado fetal insatisfactorio hasta la muerte, cuando la separación de la placenta es mayor al 50 %.

   Una vez realizada la cesárea puede confirmarse esta patología por el signo de *útero de Couvelaire*: una lesión macroscópica producto de alteración en la coagulación (equimosis), que se da por la extravasación de sangre hacia la musculatura uterina por debajo de la serosa del útero. Su aparición corresponde a la forma más grave del desprendimiento placentario prematuro.

4. ¿Qué causas pueden desencadenar este cuadro clínico?

   - Antecedente de trauma abdominal, accidente.
   - Preeclampsia. Los trastornos hipertensivos en el embarazo han sido asociados con causas de desprendimiento prematuro de placenta entre el 2.5 % y el 17.9 % de los casos.
   - Consumo de sustancias psicoactivas como cocaína o marihuana por su acción vasoconstrictora y alteración de la integridad vascular.
   - Tabaquismo. Por el efecto vasoconstrictor que causa hipoperfusión placentaria, isquemia de la decidua, necrosis y hemorragia.
   - Malformaciones uterinas (útero bicorne, sinequias uterinas, leiomiomatosis, entre otras).

- Edad avanzada de la madre.
- Diabetes mellitus.

5. ¿Cuál es el principal manejo de esta patología?
   El principal manejo en este caso es la cesárea de emergencia, con el fin de ofrecer al feto una mejoría en la oxigenación y la circulación.

Evolución

Se realizó cesárea de emergencia, en la cual se realiza extracción cefálica de recién nacido, con posterior alumbramiento activo de la placenta. Se observa abrupcio placentario del 40 %, útero con buena respuesta contráctil y sin infiltración hemática en miometrio (sin signo de Couvelaire). Se obtiene recién nacido de sexo masculino, 2180 g, Apgar: 0-0-3, cianosis generalizada que requiere maniobras de reanimación avanzada e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales para paso de surfactante pulmonar, uso de inotropía con dobutamina y remisión de urgencia a centro especializado para inicio de protocolo de hipotermia terapéutica corporal con el fin de disminuir las secuelas neurológicas.

Tabla 1. Clasificación del desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) según Page (modificada)

DPPNI	Leve	Moderada	Grave
Hemorragia	Escasa	Moderada	Importante
Tono uterino	Normal	Relajado o hipertónico	Sí
Shock	No	Sí o no	Sí
Hipoxia fetal	No	Sí, pero feto vivo	Sí (muerto)
Útero de Couvelaire	No	Sí o no	Sí
Área placentaria desprendida	< 30 %	30 %-50 %	> 50 %
CID	No	Infrecuente	Sí

Tomada de: (1, p327).

En este caso la paciente llegó con un desprendimiento placentario moderado. Sin embargo, se evidenció un alto compromiso fetal reflejado en el bajo puntaje de Apgar y requerimiento de maniobras de reanimación avanzada al momento de la cesárea, como lo refleja la literatura en cuanto a desenlaces fetales del abrupcio de placenta. Además del compromiso hemodinámico materno, que requirió transfusión de dos unidades de glóbulos rojos.

Referencias

1. De Miguel J. Principios de medicina materno-fetal. Vigésimo sexta edición. Santander: Universidad Cantabria; 2018.
2. Braila A, Gluhovschi A, Neacsu A, Lungulescu C, Braila M, Vircan E, Virgil B, Goganau A. Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. Rom J Morphol Embryol. 2018; 59(1): 187-95.
3. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams obstetrics. Vigésimo quinta edición. Nueva York: McGraw Hill Education; 2018.

Revista Semilleros Med 2019 Vol. 13(1)

Editorial Neogranadina

enero-diciembre 2019 ■ ISSN: 1909-9061 ■ pp. 131 - 132

Formato de registro de artículos sometidos a publicación en *Semilleros Med*

CERTIFICACIÓN DE AUTORES Y AUTORIZACIÓN A SEMILLEROS MED PARA EDITAR, PUBLICAR, DISTRIBUIR COPIAR Y REPRODUCIR EN DIFERENTES MEDIOS EL MANUSCRITO INTITULADO:

"_____"

Nosotros, identificados como aparece al lado de nuestro nombre respectivo:

Nombre	Documento de identidad	Código	Correo electrónico

Certificamos que el trabajo que presentamos a *Semilleros Med* para su revisión y concurso de publicación, es LEGÍTIMO EN SU TOTALIDAD, NO ES PLAGIO EN NINGUNA DE SUS FORMAS (imágenes usadas sin previa autorización, copy/paste, robo de ideas, etc.), QUE LAS REFERENCIAS CITADAS EN EL DOCUMENTO SON REALES, QUE NO HA SIDO PUBLICADO EN OTRA REVISTA Y **QUE FUE REALIZADO Y REVISADO BAJO LA ASESORÍA DEL DR. (DRA.), quien se compromete a realizar las revisiones sugeridas por los evaluadores en un término máximo de 5 días.**

_____

QUIEN TIENE PLENO CONOCIMIENTO DE ÉL Y ACEPTA 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 *Semileros Med* impone para el manejo de los trabajos, bajo sus reglamentos internos de edición y publicación. Somos conscientes de que, al registrar este trabajo, estamos cediendo sus derechos de publicación a *Semilleros Med* y a su ente regulador *Revista Med*.

Nombre completo: _____

Correo electrónico: _____

Nombre completo: _____

Correo electrónico: _____

Nombre completo: _____

Correo electrónico: _____

Nombre completo: _____

Correo electrónico: _____