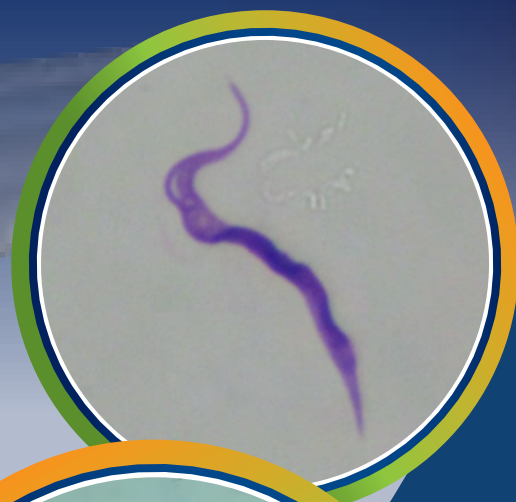




Revista de la Facultad de Medicina
Universidad Militar Nueva Granada

DIRECTOR

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

COORDINADORA DE EDICIÓN

Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Docente Ciencias Básicas Médicas

EDITORIA

Laura Alejandra Roa Culma
Bióloga - Estudiante Facultad de Medicina

COEDITORIA

Zulma Alejandra Lozano
Estudiante Facultad de Medicina

COMITÉ EDITORIAL

Wilson Bautista Molano MD, PhD (c).

Editor Revista Med

Alfredo Uribe Ardila. PhD.

Coeditor Revista Med

Beatriz Pescador Vargas MSc.

Coordinadora de Edición

Nydia Alexandra Rojas Ávila MSc.

Directora Centro de Investigaciones

**GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN
ESTUDIANTES FACULTAD DE MEDICINA**

Daniel Sebastián Contento Meléndez

William Yesid Jiménez Albarracín

Alejandra Mendieta Pinilla

Perla Cristina Salgado Riaño

Zulma Alejandra Lozano

Diego Fernando Reyes Blanco

Juan David Infante Montoya

Andrés Felipe Bernal

Alejandra Blanco Acuña

PORTADA:

Tripomastigote Trypanosoma cruzi

Triatomino Rhodnius prolixus

Imágenes inneditas. Tomadas por

Laura Alejandra Roa Culma. Bióloga

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

DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD

BG. (RA) Hugo Rodríguez Duran

Rector

MG. (RA) Jairo Alfonso Aponte Prieto

Vicerrector General

CN. (RA) Rafael Antonio Tovar Mondragón

Vicerrectora Administrativo

Ing. Yanneth Méndez Martín

Vicerrectora Académica

Ing. Hilda Marcela Iregui Guerrero, Ph. D

Vicerrector de Investigaciones

Co. MD. (RA) Jorge Enrique Luque Suarez

Decano Facultad de Medicina

PRODUCCIÓN EDITORIAL:

mungraphic@gmail.com

Reconocimiento “AD HONÓREM”

A los Estudiantes de la Facultad de Medicina, que colaboraron en la Edición de la Revista “Semilleros Med”,
quienes con su esfuerzo, liderazgo y compromiso, saben bien; que “Sólo se llega lejos, cuando se piensa en grande”.

Beatriz Pescador Vargas MSc.

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

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

Teléfono: 640 9420 Ext.: 2046

e-mail: beatriz.pescador@unimilitar.edu.co

En esta dirección electrónica encontrará todos los volúmenes de la Revista Semilleros Med

<http://www.umng.edu.co/revista-semilleros>

CONTENIDO

Volumen 10 - No.1 - Agosto de 2016

EDITORIAL

<i>Beatriz Pescador Vargas MSc.</i>	4
---	---

GUÍA PARA LOS AUTORES	7
------------------------------------	---

REPORTE DE CASO

1. EXPRESIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICO-8 (FGF8) EN QUERATINOCITOS DE UN CARCINOMA ESCAMOCELULAR LINGUAL DE UN CASO SIN FACTOR DE RIESGO.	14
<i>Edward Javier Acero Mondragón, Camilo Andres Urrego Ortiz, Dorys Rentería Losada, Carlos Gregorio Torres Restrepo</i>	
2. PILEFLEBITIS: UNA RARA COMPLICACIÓN ASOCIADA A LA APENDICITIS AGUDA	18
<i>Hollman Parada P, Katherine Páez C, Carlos I. Meneses V.</i>	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

1. CONCIENCIA INTRAOPERATORIA: REVISION DE TEMA	24
<i>Miguel Ángel Maldonado Morán, Jorge Andrés Gaviria, Luis Pablo Lesport, Ricardo Andrés Hernández, Francisco Vergara, Juanita Melo</i>	
2. ENFERMEDAD DE CHAGAS: SITUACIÓN ACTUAL EN COLOMBIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN	32
<i>Juanita Perdomo Restrepo, María Paula Vargas, Brayan Felipe Lagos, Paola Andrea Cabra, Jessica Natalia Marentes, Julio César Giraldo</i>	
3. FUCOSIDOSIS	40
<i>Camila Andrea Camacho Ramos, Laura Fernanda Gilón Córdoba, Andrea Carolina Güechá Sánchez, Diana Carolina Manrique Guerrero, Kimberly Loreine Horta Alfaro, Alfredo Uribe Ardila</i>	
4. ÓRGANO VOMERONASAL	48
<i>Jorge Luciano Villán Gaona, Jennifer Camargo, Elizabeth Contreras M., Miguel Durán, Andrés Dussán, Natalia Guerrero, Sebastián Herrera</i>	
5. SITUACION ACTUAL DE LEISHMANIASIS EN COLOMBIA CON UN ENFOQUE EN SU MANIFESTACIÓN VISCERAL	58
<i>Alejandra Roa, Juan David Infante Montoya, Lina Triana, Alejandra Mendieta, Natalia Alejandra Cardozo Gómez, Julio Cesar Giraldo</i>	

CONTENIDO

6. PRINCIPIOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA	67
<i>Andrés Felipe Velásquez Barrio</i>	
7. CICLOOXIGENASA - COXs	79
<i>Sergio Andrés Bolívar Lozano, Karen Viviana Luengas Rojas, Beatriz Pescador Vargas</i>	
8. SITUACIÓN DEL ACCIDENTE OFÍDICO EN COLOMBIA PARA EL PERIODO 2011- 2015	91
<i>Julián Enrique Gonzales Arias, Sebastián Hernández Garzón, Anderson Potosí, Julio César Giraldo.</i>	
9. PACIENTE IMAGINARIO	101
<i>Nora Esther Mejía Pereira, MD</i>	

ENTORNO

1. HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA, UN AMINOACIDOPATÍA FRECUENTE EN COLOMBIA	103
<i>Alfredo Uribe Ardila</i>	
2. PREMIO NOBEL. UN PASO MÁS CERCA DE LAS ENFERMEDADES OLVIDADAS	108
<i>Diego Fernando Reyes Blanco, Laura Alejandra Roa Culma</i>	
3. RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO	112
<i>Nora Esther Mejía Pereira, MD</i>	
4. FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS	115

Los autores son responsables de los artículos aquí publicados

EDITORIAL

RETÓRICA, GRAMÁTICA, FILOSOFÍA, MATEMÁTICAS, LATINIDAD, TEOLOGÍA

Beatriz Pescador Vargas, MSc.

Docente Biomédica. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

“Padre de la Medicina en Colombia”

Prácticamente en forma simultánea a sus estudios humanísticos y conocimientos en Botánica, éste joven adelantó estudios de Medicina y Cirugía; cumpliendo con la obligación de realizar el trabajo hospitalario. Con la tutoría de algunos de los más eminentes científicos y profesores asistía a visitas domiciliarias, a la consulta pública, a las disecciones que se realizaban en el anfiteatro y a las prácticas quirúrgicas, sin faltar a los actos científicos que se realizaban en el Hospital y a las excursiones de Botánica.

Presentó y aprobó el examen para optar el título de Doctor en Medicina; dedicándose posteriormente a la Docencia como catedrático sustituto de Anatomía; se interesó por profundizar el estudio de la Física, la Química, la Patología, la Fisiología y la Historia Natural.

Recibió la influencia de la Botánica Linneana y participó en algunas tertulias ilustradas, entre ellas, la Sociedad Médica de la Real Hermandad de Madrid. Perfeccionó sus conocimientos Botánicos en el Jardín del Soto de Migas Calientes y en el Hospital Real de la Marina de Cádiz.

Este joven, por su dedicación al estudio de la Medicina, su interés por la investigación, su capacidad de trabajo y sus conocimientos en Humanismo y Botánica, fue

seleccionado para realizar su formación en Postgrado. Luego de muchas propuestas en España, decidió viajar a América. Debemos recordar la importancia en ésta época para los médicos, de los conocimientos Botánicos en el ámbito de la Terapéutica. A pesar de la dureza del clima tropical, las continuas lluvias, la agresividad de los mosquitos y su limitada salud, se dedicó a su actividad médica. Durante sus primeros meses quedó cautivado por la agreste y exuberante naturaleza tropical, lo que estimularía su estudio por la Botánica Americana. Desde entonces, éste Joven estudioso se dedicó a observar y describir el medio natural: desde la medicina popular a los venenos animales, desde las propiedades medicinales de las plantas a la utilización de las aguas, desde la explotación minera a las lenguas vernáculas. Mientras tanto ejercía la profesión médica en la Universidad y en la corte virreinal. En forma activa participó en la redacción de los planes de estudio de Medicina; en los cuales fueron tan importantes las Ciencias Naturales y la Medicina.

Su obsesión por pintar plantas desde su entorno natural, el respeto por el sistema Linneano y la reproducción con colores naturales le permitió realizar extraordinarias colecciones de dibujos de la flora colombiana y encontrar algunos pies de quinos.



*La Real Expedición Botánica
al Nuevo Reino de Granada*

Se inició bajo el mando de éste joven Médico,
prolongándose durante más de treinta años. w
Fue englobada en el marco científico e ilustrado en el que
se fomentaron las expediciones de su época
y que se denominó como el
“Redescubrimiento de América”.

EDITOR'S NOTE

RHETORIC, GRAMMAR, PHILOSOPHY, MATHEMATICS, LATINITY, TEOLOGIA

Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Biomedical teacher. Medicine School of Universidad Militar Nueva Granada
"Medicine father in Colombia"

Almost simultaneously to his humanistic studies and Botany Knowledge, this young man accomplished studies of medicine and surgery; fulfilling the obligation to make the hospital work. With tutoring from some of the most eminent scientists and professors He attended home visits, public consultation, dissections that were performed in the amphitheater and surgical practices, without breaking science events that were held in the Hospital, Physiology and Natural History.

He was influenced by the Linnaean Botany and participated in some social gatherings, including the Medical Society of the Royal Brotherhood of Madrid. He improved his botanical knowledge in the Garden of Soto de Migas Calientes and Royal Navy Hospital in Cadiz.

This young man, for his dedication to the study of medicine, his interest in research, his ability to work and is knowledge of Humanism and Botany Was selected for continuing his formation as an specialist

After many proposals in Spain, he decided to travel to America. We must remember the importance of botanical knowledge in the field of therapeutics, at this time for doctors. Despite the harsh tropical climate, continuous rains, the aggressiveness of mosquitoes and limited health, He dedicated to his medical activity. During his first months he was captivated by the wild and lush

tropical nature, which would stimulate his study for the American Botany. Since then, this young scholar devoted himself to observe and describe the environment: from folk medicine to poison animals, from the medicinal properties of plants to use water from the mining exploitation vernaculars. Meanwhile he performed the medical profession in the University and in the viceregal court. He participated actively in the drafting of the curricula of Medicine; It was very important, Natural Sciences and Medicine.

His obsession for painting plants from a natural environment, respect for the Linnaean system and reproduction with natural colors allowed him to perform extraordinary collections of drawings of the Colombian flora and find some quinos feet.

*The Royal Botanical Expedition to
the New Kingdom of Granada*

*It began under the command of this
young doctor and lasted for more
than thirty years. It was dedicated in
scientific framework and illustrated
in which expeditions were encouraged
his time and was termed as the "redis-
covery of America."*

GUÍA PARA LOS AUTORES

“Los autores que estén interesados en que se les publique sus artículos, en la Revista Semilleros Med, deben seguir estrictamente las recomendaciones aquí descritas. Se recomienda que los autores se guíen por la estructura de este volumen de la revista”.

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

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

Normas de la Revista para la Publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación cumpliendo los siguientes requisitos: Escrito a espacio sencillo, letra arial 12, **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 si-

guientes 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 En donde se presenta el artículo expresando el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores. Entregar en sobre marcado.

FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN – REVISTA SEMILLEROS MED: Éste es un requisito indispensable en el cual el autor principal y todos los coautores expresan claramente que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*, los autores son responsables de los artículos aquí publicados y se da autorización para la divulgación del mismo en la revista incluyendo la versión electrónica. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y manifestar que no hay plagio en el manuscrito. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: Nombre completo, Documento de Identidad, Código Institucional y Correo Electrónico. También deben indicar quien es el autor de correspondencia.

Autoría: Para concederle a alguien el crédito de autor,

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

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

1. Tipos de Artículos

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

1.1 Artículo de Investigación Científica

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

1.2 Artículo de Revisión: Documento resultado de una investigación o temas de interés en medicina, en donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de búsquedas actualizadas publicadas o no publicadas, so-

bre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo. El documento final debe tener como mínimo 50 referencias actualizadas.

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

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

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

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

2. Requisitos para el Envío de Manuscritos

Revise la estructura del documento de acuerdo a las instrucciones de la guía internacional: Título en español que incluya autores; resumen con palabras claves en español; Título en inglés con su respectivo abstract y keywords, en pie de página deben colocar la información de los autores (Semestre y/o Profesión, Facultad, Universidad) y el correo electrónico institucional del autor de correspondencia para la permanente comunicación, texto (introducción, desarrollo del tema, conclusiones y agradecimientos, si es pertinente incluir: materiales y métodos, resultados y discusión) y referencias.

Las tablas, figuras y gráficas deben poderse modificar en cuanto a las necesidades de edición de la revista. Estas de-

ben ir con sus respectivas leyendas, las cuales deben ser realizadas por el articulista, de no serlo debe especificar si estas fueron tomadas o modificadas de otra fuente. El título de cada ilustración debe aparecer al final de la imagen, no deben ser capturas de pantalla.

La entrega del artículo se hará en un sobre de manila correctamente marcado, debe contener la forma magnética en un CD etiquetado con formato y nombre del archivo, donde debe incluir una carpeta que contenga los artículos citados. Además, debe entregar en medio impreso el artículo final, la carta de autoría y el FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN – REVISTA SEMILLEROS MED completamente diligenciado. Conserve una copia de todo el material enviado.

3. Contenido Estructural del Artículo

3.1 Página del Título – Primer Página

- a) El título en mayúscula, arial 14, el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación.
- b) El nombre de cada uno de los autores con superíndice (andalus 10), cursiva, sin negrilla y todo en minúscula.
- c) En pie de página escribir (Arial 8):
 - Título profesional y posición académica
 - Afiliación institucional
 - Nombre de la sección, departamento, servicio e institución a la que se le debe dar el crédito del trabajo.
 - Dirección electrónica del autor para la correspondencia Ciudad de origen

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

2 MSc., 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 Claves

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

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

Título en inglés, todo en mayúscula, Arial 14. Las palabras Resumen y abstract van centrados, en minúscula y negrilla. **Los subtítulos** en minúscula y negrilla, Arial 12: (Cuando es artículo original). El contenido del resumen, abstract, palabras claves y keywords deben ir en Arial 10.

3.3 Introducción

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

3.4 Materiales y Métodos

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

3.5. Resultados

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

3.6. Discusión y Conclusiones

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

3.7. Agradecimientos y/o financiación

Especificar: colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican su autoría, y/o escribir si es pertinente: éste artículo fue financiado con recursos de...

3.8. Referencias

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

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

citas vayan de la 1 a la 10); deben ir del mismo tamaño del texto: Arial 12.

Ejemplo: (1)
(3,4)
(4-10)
(3,13,22,25)

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

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

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

4. Esquema para las Referencias**4.1. Artículos de Revistas**

Autor/es. Título del artículo. Nombre o abreviatura Internacional de la Revista. Año; Volumen (número): Página inicial-final del artículo.

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

Ivanov A, Swann R, Illidge T. New insights into the mechanisms of action of radioimmunotherapy in lymphoma. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60(8):987-998. (De acuerdo con las Normas Vancouver esta sección debe ir sin espacios, de la siguiente forma: 2008;2(1):271-89.)

4.2. Libros y Monografías

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.

** La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y en abreviatura (2ª ed). Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del Título del libro. Perrie, Y, Rades, T. *Pharmaceutics: drug delivery and targeting*. 2a ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.

4.3. Capítulo de Libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año. Página inicial-final del capítulo.

Hanlon GW. *Fundamentals of microbiology*. In: Aulton ME, editor. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2013. p.182-204.

4.4. Organización como Autor

Nombre de la organización. Título de la publicación. Lugar de publicación: Editorial; Año.

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

4.5. Actas de Congresos

Nombre del congreso. Nombre de la ponencia; Fecha de inicio y finalización del evento en números arábigos seguidos del mes y año. Lugar de realización: Asociación o Institución organizadora del congreso; Año.

Simopoulos AP, editor. *Nutrition and fitness: obesity, the metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer*. Interna-

tional Conference on Nutrition and Fitness; 2004 Jun 9-12; Basel (Switzerland): Karger; 2005.

4.6. Monografía en Internet

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [Monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación; Editor; Año [Fecha de Consulta]. Dirección electrónica.

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

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

4.7. Sede Web o Página 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], [Homepage], [Sede Web].

Diabetes Australia. *Understanding diabetes* [Internet]. Canberra (Australia): Diabetes Australia; c2010 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Mar 4]. Available from: <http://www.diabetes-australia.com.au/en/Understanding-Diabetes/>.

4.8. Parte de una Página de un Sitio o Sede Web

Título de la página [Sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización/revisión; Fecha de acceso]. Título de la sección [Número de páginas o pantallas]. Dirección electrónica.

** La [Sede Web] puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Homepages], [Sede Web].

Medicina Interna de Galicia [sede Web]*. Lugo: Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2005 [acceso 19 de diciembre de 2005]. De Pablo Casas M, Pena Río JL. *Guía para la prevención de complicaciones infecciosas relacionadas con catéteres*

intravenosos. Disponible en: <http://www.meiga.info/guias/cateteres.asp>.

4.9. Base de Datos en Internet

Institución/Autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Dirección electrónica.

** La [Base de datos en Internet] puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

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

5. Ilustraciones (Figuras)

Además de ser adjuntas al documento de Word, las figuras se deben enviar preferentemente como fichero complementario en formato tiff (Tagged Image File Format) de 300 dpi (dots per inch).

Las ilustraciones deben tener excelente resolución, de lo contrario no se puede aceptar el artículo, así mismo recomendamos incluirlas en el texto donde usted considera que deben quedar.

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

Las figuras se enumerarán consecutivamente según su pri-

mera mención en el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público. La leyenda se colocará al en la parte inferior de cada una:

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

Ejemplo:

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

6. Tablas

Enumere las tablas consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asígnele un breve título a cada una de ellas en su parte superior. Las explicaciones precisas se podrán en notas a pie de página, no en la cabecera de la tabla. Para las notas al pie, utilice asteriscos y estos deben ir debajo de la leyenda. Tablas: Arial 10, cursiva. Especificar el título y leyenda.

Ejemplo:

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

7. Consideraciones generales

Los nombres científicos deben ir en cursiva, (EXCEPTO spp.,) 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. Evite el uso y creación de siglas que no sean universalmente reconocidas.

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

Revisar que las referencias deben estar numéricamente ordenadas según su orden de aparición, y éstas deben coincidir con el artículo.

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

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

REPORTE DE CASO

EXPRESIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICO 8 (FGF8) EN QUERATINOCITOS DE UN CARCINOMA ESCAMOCELULAR LINGUAL DE UN CASO SIN FACTOR DE RIESGO

*Acero Mondragón Edward Javier, Urrego Ortiz Camilo Andres, Rentería Losada Dorys ,
Torres Restrepo Carlos Gregorio*

Resumen

En adultos la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral es el Carcinoma de Células Escamosas (CCE), localizado mayoritariamente en la porción libre de la lengua y el piso de boca asociado a hábitos tabáquicos donde los mecanismos moleculares que subyacen a la malignización de los queratinocitos escamosos orales dan cuenta de la Aducción del DNA por parte de Nitrosaminas. El CCE de paciente pediátrico es raro y sus mecanismos subyacentes enfocan entre otros las Transiciones Epitelio Mesenquimales (EMT) donde tienen rol central Factor de Crecimiento Fibroblástico-8 (FGF-8) y Proteínas Morfogenicas de Hueso (BMP). Se reporta un caso de CCE lingual en paciente pediátrico sin factor de riesgo con reacción inmunohistoquímica positiva para FGF-8 y se compara con un CCE de adulto con hábitos tabáquicos donde no se expresa FGF-8. En embriología oral las EMT destacan como FGF-8 provee efectos de sobrevivencia, mitogenesis, anti/pro-diferenciación para capas germinales generadora de epitelios incluido lengua por inducción de expresión de Beta-Cateninas, una molécula cuya falta de expresión en el desarrollo desconfigura la estratificación de los queratinocitos de la cavidad oral.

Palabras Clave: Carcinoma Células Escamosas, FGF-8, Cáncer Lingual, Queratinocitos, Neoplasia Maligna.

¹ Docente Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Grupo Epidemiología y Salud Colectiva UMNG.

² Residente de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada.

Correspondencia: u16600065@unimilitar.edu.co

Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra N° 49-00. Bogotá, Colombia.

EXPRESSION FIBROBLAST GROWTH FACTOR -8 IN KERATINOCYTES OF LINGUAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A CASE WITHOUT RISK FACTOR

Abstract

In adults, the most common malignancy of the oral cavity is the squamous cell carcinoma or SCC, located mainly in the free portion of the tongue and floor of mouth and associated with smoke habits where the molecular mechanisms underlying the malignant transformation of keratinocytes oral squamous cell realize the adduction of DNA by nitrosamines. The CCE is rare pediatric patient and their underlying mechanisms focus on, among other epithelial mesenchymal transition or EMT which have central role Fibroblast Growth Factor 8 – FGF-8 and Bone Morphogenic proteins or BMP. An a case of lingual CCE reported in pediatric patient without risk were positive to FGF8 immunohistochemical reaction while other CCE of adult whit smoking habits were FGF-8 negative. In oral embryology EMT stand out as FGF-8 provides effects of survival, mitogenesis, anti / pro-differentiation to germ layers, generating epithelia including tongue by induction of expression of Beta-Catenins, a molecule whose lack of expression in the development unconfigures the stratification of keratinocytes of the oral cavity.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma, FGF-8, Tongue Cáncer, keratinocyte, Malignancy.

Introducción

La neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral es el carcinoma de células escamosas o CCE, localizado mayoritariamente en la porción libre de la lengua y el piso de boca (1). Variando entre grupos étnicos y sociales su perfil incidental se reconoce por género más frecuente en hombres con edad promedio 50 a 70 años y en mujeres con edad entre 60 a 80 años, siendo menor al 6% por debajo de los 40 años en los dos géneros, pero asociado a factores de riesgo como exposición a tabaco, alcohol e incluso virus del Papiloma Humano o HPV16 (1). La incidencia para Colombia reporta sobre un estudio restrospectivo en Medellín la presencia de CCE lingual con 45 % donde 61,9 % eran mayores de 60 años e interesantemente donde el 78,6 % se asociaron a hábitos tabáquicos (2). Respecto a los mecanismos moleculares que subyacen a la malignización de los queratinocitos escamosos orales expuestos al tabaco, se documentan las Nitrosaminas: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butano (NNK) que reaccionan con los

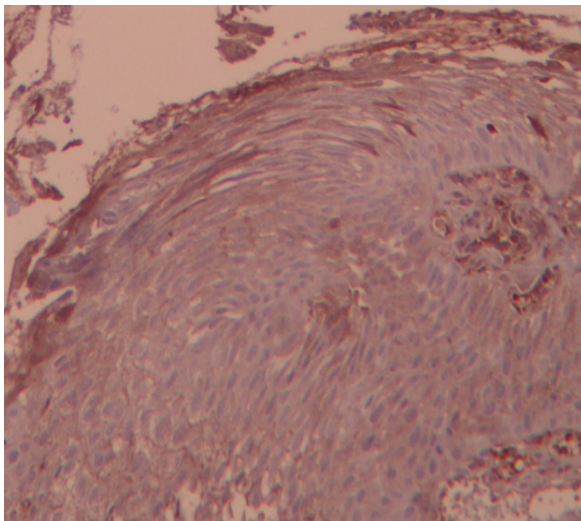
citocromos P450 y CYP2B6 produciendo metabolitos metilantes piridiloxobutano y piridilhidroxibutano, junto a la N-Nitrosornicotina (NNN) que directamente hidroxila posiciones el 2' y 5' y β -hidroxila posiciones 3' y 4' del DNA, en los dos casos modificando el DNA llegando a aducirlo, fenómeno inductor de mutaciones y aberraciones cromosomales que al alcanzar genes de supresión tumoral o de activación de oncogenes desencadena la proliferación celular en queratinocitos escamosos (3). Cuando se documenta que mecanismos subyacentes a CCE de ubicación lingual en población sin hábitos tabáquicos pueden encontrarse patrocinado por inflamación crónica activadores del Factor Nuclear Kappa-Beta (NF- κ B), o alteración de las Transiciones Epitelio Mesenquimales (EMT) y desregulaciones prominentes de genes de supresión tumoral o de activación de oncogenes (4). Cuando CCE lingual se presenta en menor de edad y sin factores de riesgo mecanismos embriológicos EMT no dilucidados pueden estar subyacentes, considerando que al desarrollo del cuerpo lingual el primordio epitelial

de la primera bolsa faríngeas se transforma en células epiteliales que sobreviven por expresión de Factor de Crecimiento Fibroblástico 8 (FGF-8) y Proteínas Morfogenicas de Hueso (BMP) (5) por inducción Células de la Cresta Neural (CCN) a través de Sonic Hedgehog (6,7). Así el objetivo de este reporte de caso CCE lingual sin factor de riesgo es documentar reacción inmunohistoquímica de moléculas del normal desarrollo del epitelio lingual como FGF8, comparando con la no expresión en un CCE lingual de un adulto con factores de riesgo donde esta FGF-8 no se expresa.

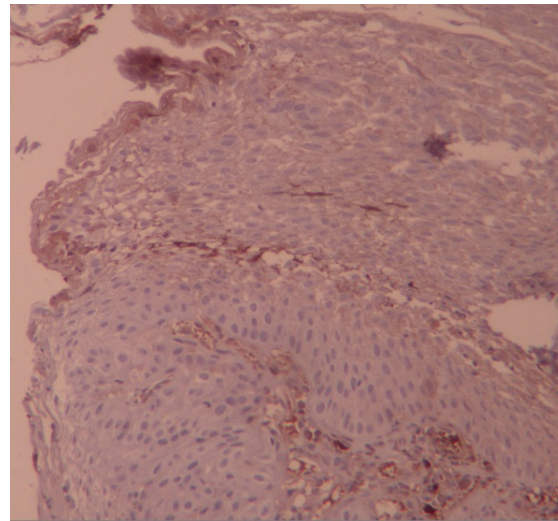
Reporte de Caso: Paciente 12 años de edad, sin antecedentes tabáquicos que consulta por medicina familiar en Hospital San Rafael E.S.E Tunja- Boyacá por aparición de una lesión en borde lateral izquierda del cuerpo la lengua con evolución de 6 meses. Al examen clínico sin compromiso ganglionar cervical, se evidencia en boca dentición completa para la edad, con gingivas, mucosa palatina y vestibulares sin cambios anatomopa-

tolgicos; en lengua en cambio se evidencia una lesión de color beige opaca, de aspecto y distribución liquefórmica de bordes irregulares cuyo diámetro mayor es de 0,4 mm y diámetro menor 0,6 mm. Previa programación en interconsulta estomatología se procede con anestesia tópica y bloqueo por infiltración se reseca la masa con bordes de 1 mm. La masa es fijada en formol buferizado con fosfato o PBS es procesada histotecnica-mente en laboratorio Base Medica SAS-Bogotá para cortes en parafina a 5 micras con coloración inmunohistoquímica para FGF-8 en concentración 1:100. (Novocastra Leica Biosystems USA).

El CCE lingual de paciente hombre con antecedentes tabáquicos edad 72 años fue tomado del banco de bloques en parafina de Citopatología Lab. Ltda. Bogotá, diagnosticado por patólogo certificado, cuyo bloque fue cortado a 5 micras coloración inmunohistoquímica con FGF-8 en concentración 1:100. (Novocastra Leica Biosystems USA) en Laboratorio Base Medica SAS-Bogotá.



1a.



1b.

Figura 1. Inmunohistoquímica para FGF-8 en Carcinoma de Células Escamosas lingual a 10X. 1a. Queratinocitos escamosos arriba e izquierda con el característico color marrón indicando positividad a la inmunohistoquímica FGF-8 en paciente de 12 años de edad. 1b. Queratinocitos escamosos arriba e izquierda negativo a la inmunohistoquímica FGF-8 en paciente de 72 años de edad con antecedente de hábitos tabáquicos.

Resultados y Discusión

El CCE oral en paciente pediátrico hasta los 15 años es una entidad rara (8), que si tiene génesis en EMT sus mecanismos moleculares son diferentes a los asociados por ejemplo a hábitos tabáquicos; con esta perspectiva la demostración comparada de FGF-8 en queratinocitos escamosos de un paciente pediátrico (Figura 1a) vs la falta de expresión en queratinocitos escamosos de paciente adulto con antecedentes hábitos tabáquicos (Figura 1b) aporta a la comprensión de los mecanismos morforegulatorios que enfocan la génesis neoplásica oral pediátrica en las EMT. En embriología oral con EMT el FGF-8 provee efectos de sobrevivencia, mitogénesis, anti/pro-diferenciación para capas germinales (9) y para epitelios de la cavidad oral incluido lengua FGF-8 se relaciona con expresión de Beta-Cateninas (10) cuya falta de expresión en el desarrollo está demostrado, desconfigura la estratificación de los queratinocitos de la cavidad oral (11).

Referencias

- González PA., Arredondo LA., Vila MV. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. *Rev. Cub Est.* 2006;43(1);1-10.
- Álvarez Martínez, Efraín, Preciado U, Arelis, Montoya Fernández, Santiago A, Jiménez Gómez, Raúl, & Posada, Características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal. Colombia. *Revista Cubana de Estomatología.* 2010;47(1);81-95.
- Xue, J., Yang, S., Seng, S. Mechanisms of Cancer Induction by Tobacco-Specific NNK and NNN. *Cancers.* 2014;6(2);1138–1156.
- Smith A., Teknos TN., Pan. Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2013;49;287–292.
- Yamagishi Ch, Yamagishi H., Maeda j., Tsuchihashi T., Ivey K., Hu T., Srivastava D. Sonic Hedgehog Is Essential for First Pharyngeal Arch Development. *Pediatric Research.* 2006;59;349–354.
- Liu HX., Komatsu Y., Mishina Y. Mistretta CM. Neural crest contribution to lingual mesenchyme, epithelium and developing taste papillae and taste buds *Dev Biol.* 2012;368(2):294-303.
- Iwata. J., Suzuki A., Pelikan RC., Ho T., Chai Y. Noncanonical Transforming Growth Factor β (TGF β) Signaling in Cranial Neural Crest Cells Causes Tongue Muscle Developmental Defects* *J Biol Chem.* 2013;288(41):29760–29770.
- Tettamanti L., Caprioglio A, Tecco S, Barello G, Macchi A, Tagliabue A, Levrini L. Oral Squamous Cell Carcinoma in the paediatric patient: a literature review. *Eur J Paediatr Dent.* 2012;13(1):35-40.
- Jaskoll T., Witchera D., Toreno L., Bringasb P., Moon AM. Melnicka M. FGF8 dose-dependent regulation of embryonic submandibular salivary gland morphogenesis. *Developmental Biology.* 2004;268(2):457–469.
- Sun Y., Teng I., Huo R., Rosenfeld RG., Olson LE., Li X., Li, X. *Dev Dyn.* Asymmetric Requirement of Surface Epithelial β -Catenin During the Upper and Lower Jaw Development. 2012. 241(4):663–674.
- Lin C., Fisher AV., Yin Y., Maruyama T., Veith M., Dhandha M., Huang GJ., Hsu W., Ma L. The inductive role of Wnt- β -Catenin signaling in the formation of oral apparatus. *Dev Biol.* 2011;356(1):40–50.

PILEFLEBITIS: UNA RARA COMPLICACIÓN ASOCIADA A LA APENDICITIS AGUDA

Parada P. Hollman ^{1*}, Páez C. Katherine ¹, Meneses V. Carlos I.²

Resumen

Introducción: La pileflebitis o trombosis séptica portal es una complicación poco frecuente pero grave de aquellos procesos infecciosos intraabdominales, cuyo drenaje venoso depende del sistema porta. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en su confirmación por pruebas de imágenes diagnósticas, principalmente la tomografía abdominal dada la inespecificidad de su sintomatología. La principal causa de morbilidad y mortalidad se debe a la diseminación de émbolos sépticos. El objetivo de este escrito es reportar un caso clínico diagnosticado en el Hospital Meissen II nivel E.S.E, de la ciudad de Bogotá.

Caso clínico: paciente masculino de 21 años que se realizó intervención quirúrgica por sintomatología compatible con apendicitis aguda. Durante la evolución posoperatoria el paciente presenta ictericia, la cual es el principal indicador clínico que conduce al diagnóstico de pileflebitis. Finalmente, se da manejo con esquema antibiótico empírico.

Discusión: Pileflebitis, es una complicación infrecuente secundaria a procesos intrabdominales que usualmente requieren manejo quirúrgico. Esta, puede comprometer la evolución clínica del paciente. Usualmente, pasa desapercibida debido a sus síntomas inespecíficos. Por lo cual, es esencial un diagnóstico precoz, que permita iniciar el tratamiento adecuado y con ello disminuir las tasas de mortalidad.

Palabras Clave: Apendicitis, vena porta, ictericia, Antibacterianos, tomografía computarizada por rayos X.

¹ Estudiante de IX semestre, facultad de medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

² Cirujano general. U Nacional. Inst. de cirugía general Universidad Militar Nueva Granada *Correspondencia: Parada Hollman Eduardo. Correo: u0401538@unimilitar.edu.co Dirección Postal: Tr. 3 No. 49-00, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

PYLEPHLEBITIS: A RARE COMPLICATION ASSOCIATED WITH APPENDICITIS

Abstract

Introduction: Pylephlebitis or septic vein thrombosis is a rare but serious complication of those intra-abdominal processes, which depends on the portal venous drainage system. Diagnosis is based on clinical suspicion and confirmation by diagnostic imaging tests, mainly abdominal tomography given the low specificity of symptoms. The main cause of morbidity and mortality is given by the spread of septic emboli. The aim of this paper is to report a case diagnosed in Meissen Hospital II complexity level E.S.E, in Bogota.

Case Report: A male patient of 21 years who is put through a surgical intervention by clinical symptoms associated with acute appendicitis. During postoperative period the patient has jaundice, which is the main clinical indicator leading to the pylephlebitis diagnosis. Finally, management with empirical antibiotic therapy is given.

Discussion: Pylephlebitis, is a rare complication secondary to intra-abdominal processes that usually require surgical management. This can compromise the clinical evolution of the patient. Usually goes unnoticed because of its nonspecific symptoms. Therefore, it is essential to make early diagnosis, enabling appropriate therapy and thus reduce mortality rates.

Keywords: Appendicitis, portal vein, jaundice, Anti-bacterial Agents, Tomography X Ray computed.

Introducción

La pyleflebitis se define como la trombosis séptica del sistema venoso portal como resultado de un foco infeccioso intraabdominal que depende del drenaje del sistema porta. Aunque esta entidad continúa considerándose como una complicación rara de tales procesos infecciosos, merece gran importancia debido a su alta tasa de mortalidad con un estimado entre el 25-30% (1-3).

Las causas de pyleflebitis son diversas. En los primeros lugares se encuentran la diverticulitis colónica aguda seguida por la apendicitis aguda. Otras entidades son infección biliar, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis supurativa y perforación intestinal (4,5). Cabe resaltar, que la terapia antibiótica es la base del tratamiento de esta patología.

El caso reportado en este artículo, documenta los hallazgos de un paciente con pyleflebitis secundaria a un cuadro de apendicitis aguda complicada.

Caso clínico

Paciente masculino de 21 años de edad que ingresa al servicio de urgencias, con cuadro clínico de dolor abdominal en región epigástrica que migra posteriormente a flanco y fosa iliaca derecha.

Paciente sin antecedentes personales de importancia. Al examen físico presenta fiebre de 38°C, taquicardia (140 lmp), dolor abdominal a la palpación en cuadrante inferior derecho (en punto de McBurney), signo de blumberg positivo; sin otros hallazgos significativos. Los paraclínicos iniciales evidencian leucocitosis de 14.350 con neutrofilia de 84.1 %, parcial de orina normal.

No se utilizaron imágenes diagnósticas. Por lo anterior, se considera paciente cursa con apendicitis aguda.

Tras establecer el diagnóstico se realiza apendicetomía abierta, en la cual se evidencia apéndice retrocecal perforada en fase gangrenosa, con peritonitis localizada. En el transcurso del procedimiento no se presentan complicaciones, al finalizar la intervención quirúrgica, el paciente es hospitalizado, se da manejo analgésico y se inicia esquema antibiótico con amikacina más clindamicina hasta completar 7 días, además se dan cuidados de la herida quirúrgica.

Al segundo día de hospitalización, el paciente presenta fiebre, ictericia en piel y en escleróticas, dolor abdominal y coluria. Junto con un perfil hepático donde se identifica hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta (con los siguientes valores: bilirrubina total de 6.1 mg/dl, bilirrubina indirecta 5.56 mg/dl, bilirrubina directa 0.54 mg/dl), con los demás parámetros dentro de rangos normales. De acuerdo a lo anterior, junto con el antecedente de apendicitis aguda, se considera cuadro sugestivo de piflebitis. Por lo cual, se escalona tratamiento antibiótico a piperacilina-tazobactam y se solicita TAC abdominal.

24 horas después, se reportan bilirrubinas en descenso, con los siguientes valores: bilirrubina total 3.4 mg/dl, bilirrubina indirecta 2.81 mg/dl, bilirrubina directa 0.59 mg/dl. Sin embargo, paciente refiere emesis (2 episodios) y ausencia de flatos; al examen físico se identifica distensión abdominal, eritema alrededor de la herida quirúrgica y colección de aspecto hemopurulento en sitio operatorio de 20 cc. Por lo cual, se considera infección del sitio operatorio superficial e íleo postoperatorio.

Se realiza radiografía abdominal simple y Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con doble contraste (figura 1). En la primera, se identifican únicamente niveles hidroaéreos en cuadrante superior izquierdo. En la TAC abdominal se observa trombosis de vena hepática, dilatación de asas intestinales y ausencia de aire distal, por lo que decide pasar sonda nasogástrica.

En el 4 día de estancia hospitalaria, paciente presenta mejoría clínica y se reportan cifras de bilirrubinas normales. En los siguientes días, se completa esquema antibiótico (por 10 días) después de la intervención quirúrgica. Se da de alta al paciente 11 días después de su ingreso hospitalario, asintomático.

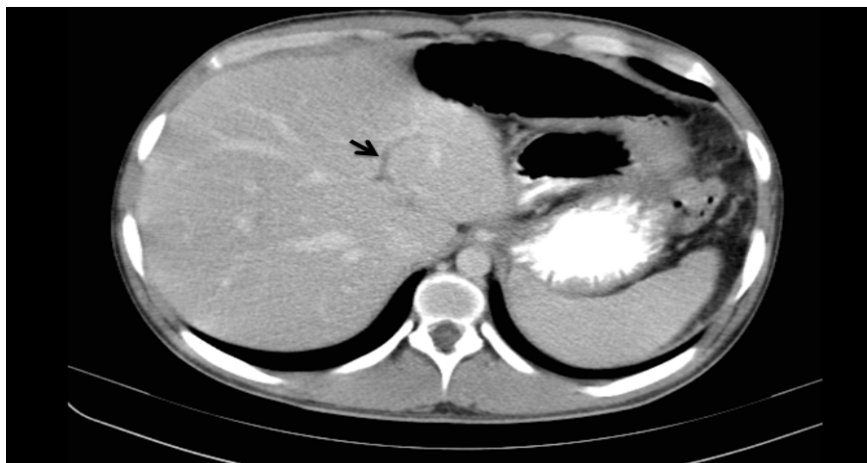


Figura 1 Tomografía axial computarizada abdominal doble contraste fase venosa muestra un trombo en vena hepática (flecha)

Discusión

La pyleflebitis es un proceso infeccioso intraabdominal cuyo diagnóstico ha aumentado en los últimos años, debido al avance y empleo generalizado de las técnicas de imagen como la ecografía o la tomografía computarizada abdominal que permiten su diagnóstico (3). Las causas intraabdominales más comunes son la diverticulitis seguida por la apendicitis aguda (1,2,4,6). Otras causas incluyen pancreatitis necrotizante, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad hemorroidal, colecistitis aguda, y la colitis amebiana. Una cirugía abdominal reciente también puede desarrollar pyleflebitis (5,7).

La pyleflebitis inicia con la formación de trombos en venas de pequeño calibre que drenan el órgano infectado al sistema porta, provocando la salida de células inflamatorias como linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos al torrente sanguíneo, generando un ambiente procoagulante, óptimo para el desarrollo de trombosis séptica portal (8).

La sintomatología dependerá del grado de trombosis del sistema porta y de sus ramas, logrando encontrar pacientes con sintomatología inespecífica (3) y otros con síntomas relacionados con un proceso intraabdominal primario (fiebre y dolor abdominal, fatiga, náuseas, vómito). Por ejemplo, en el caso de la trombosis de las venas mesentéricas, se puede producir isquemia mesentérica, infarto y necrosis de los intestinos (6), en un paciente con abdomen agudo posterior a una intervención abdominal primaria. En este caso, el paciente cursa con una sintomatología marcada de dolor abdominal intenso y síntomas disautonómicos.

Otras manifestaciones relacionadas con la trombosis son ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho debido a la afectación hepática (1,4,7). Las pruebas de laboratorio pueden ser inespecíficas, aunque, en la mayoría muestran reacciones inflamatorias como leucocitosis, elevación de proteína c reactiva, aumento de transaminasas hepáticas y alteración de bilirrubinas (2,4,9).

En el caso presentado, el diagnóstico inicial se estableció clínicamente por la aparición de síntomas como fiebre, dolor abdominal e ictericia. Asimismo, dentro de los paraclínicos se identifica aumento de las bilirrubinas en el contexto de postoperatorio de una apendicitis en fase gangrenosa.

Según Wong y col. (2), Spelman y col. (10), el diagnóstico de pyleflebitis puede confirmarse mediante estudios de imagenológicos (ecografía abdominal y la TAC abdominal), por la detección de trombo en la vena porta, con afectación de la vena mesentérica. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos medios diagnósticos son operador dependiente y tanto su especificidad como sensibilidad son desconocidas. A pesar de los límites descritos previamente, estos medios continúan siendo ampliamente utilizados, en mayor medida la TAC, al considerarse menos operador-dependiente y debido a que permite detectar más fácilmente un foco infeccioso subyacente en pelvis o abdomen.

Adicionalmente, según Spelman y col. (10), cada medio diagnóstico tiene algunas ventajas, la ultrasonografía puede evidenciar material ecogénico en el lumen de la vena porta, permite evaluar la progresión y extensión del coágulo y la recanalización subsecuente. Además, su uso intra-operatorio puede ser útil para confirmar el diagnóstico de pyleflebitis cuando existe sospecha preoperatoria. Por su parte, el doppler a color mejora la exactitud del método diagnóstico.

La base del tratamiento de la pyleflebitis consiste dar manejo al proceso séptico primario mediante el uso de antibióticos de amplio espectro, el cual, debe proporcionar cobertura frente a bacilos gram negativos y anaerobios. El régimen antibiótico empírico y el tiempo de tratamiento no se han establecido, pero se ha obtenido tratamiento satisfactorio con metronidazol, gentamicina, piperacilina, imipenem y ampicilina (2,4). En este reporte de caso, se implementó piperacilina tazobactam por 10 días, con respuesta clínica satisfac-

toria al tratamiento, coincidiendo con las series de casos de Pérez Susana y col, (1) Granero-Castro (11) y Gajendran y col (12).

El microorganismo más frecuentemente involucrado es el *Bacteroides fragilis*, seguido de *Escherichia coli* (1,2,7), también se han aislado *Proteus mirabilis*, especies de *Clostridium spp*, *Klebsiella spp*, *Aerobacter spp*, *Streptococcus pneumoniae* y otras especies de *Streptococcus spp* (2). En este caso no se realizó el aislamiento del agente etiológico.

Se ha postulado el papel de la anticoagulación en el tratamiento de la pyleflebitis, sin embargo, no ha sido establecido un consenso ya que es controversial (2,4,6,7); varios estudios han mostrado un beneficio con respecto al pronóstico, menor tasa de mortalidad y menores complicaciones. Kanellopoulou y col (13) encontró que pacientes tratados con heparina y antibiótico tienen un mejor pronóstico en quienes solo recibieron antibióticos, Spelman y col (10) establecen que en un estudio de 100 pacientes que presentaron pyleflebitis aguda, 35 recibieron anticoagulación. Se evidenció que la mortalidad fue menor en pacientes que recibieron tratamiento combinado en comparación con los que solo recibieron antibiótico.

De lo anterior, se puede concluir que el uso conjunto de anticoagulantes y antibióticos brinda mejores resultados en pacientes con pyleflebitis aguda, sin embargo, la indicación del uso combinado se efectúa en casos especiales. Otros reportes sugieren que en pacientes sin trastornos de la coagulación se considera innecesario el uso de anticoagulantes (2,14-16). En consecuencia, el uso racional de la anticoagulación en esta patología se dirige hacia la prevención de la extensión del trombo por vía sanguínea, con el fin de evitar secuelas mayores isquemia de tejidos y órganos anexos como el intestino.

De otro modo, la pyleflebitis sin ninguna intervención conlleva a circulación de trombos por medio del sistema

porta, induciendo infarto de órganos adyacentes, estados sépticos, shock y muerte (10). En la actualidad, esta condición presenta una tasa de mortalidad del 11 al 32% de los casos, a pesar de contar con antibióticos de amplio espectro. La letalidad de esta entidad suele atribuirse a la sepsis severa secundaria a una infección intraabdominal severa en mayor medida que la trombo-sis que conduce a infarto intestinal (2).

En conclusión, la pyleflebitis es una complicación infrecuente de procesos sépticos abdominales, que puede comprometer la evolución clínica del paciente. Por lo que es considerada una patología peligrosa, debido a su presentación clínica inespecífica que puede pasar desapercibida, por ello es esencial un diagnóstico precoz, que permita iniciar un tratamiento adecuado y con ello disminuir las tasas de mortalidad que se estima llegan a ocupar hasta un 25% de los casos (1-3,6).

Agradecimientos

Los autores agradecemos al servicio de cirugía general del Hospital Meissen II nivel E.S.E por hacer posible la realización de este reporte de caso.

Conflicto de intereses

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

Referencias

1. Pérez S, Nofuentes C, García A, Prieto P, Morales M, García S. Pyleflebitis: una extraña pero posible complicación de las infecciones intraabdominales. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(6):501-505.
2. Wong K, Weisman DS, Kelly A. Pylephlebitis: a rare complication of an intra-abdominal infection. Journal of Community Hospital Internal Medicine perspectives. 2013;3: 1-4.
3. Domínguez R, Balcázar R, Rodríguez A. Pyleflebitis como complicación del proceso inflamatorio abdominal. Rev Hosp Jua Mex 2012;79(1):48-50.

4. Byung KL, Hyun HR. A case of pylephlebitis secondary to cecal diverticulitis. *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;42(4):e81–e85.
5. Belhassen M, Gómez M, Pardo J, Velasco V, et al. Pylephlebitis: Incidence and prognosis in a tertiary hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(6):350–354
6. Choudhry AJ, Baghdadi YM, Amr MA, Alzghari MJ, Jenkins D, Zielinski M. Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):656–661.
7. Castro R, Fernández T, Oliveira MI, Castro M. Case Report. Acute Appendicitis Complicated by Pylephlebitis: A Case Report. *Case Reports in Radiology*. 2013;1-3.
8. Coronel M, Soto A, et al. Pileflebitis y abscesos hepáticos como una complicación de apendicitis retrocecal. *Revista de la Facultad de Medicina Humana - Universidad Ricardo Palma* 2006;6(1):50 - 52
9. Levin C, Koren A, Miron D, Lumelsky D, Nussinson E, Siplovich L, Ilorovtiz Y. Pylephlebitis due to perforated appendicitis in a teenager. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:633-635.
10. Spelman D, Caldervood SB (Ed), Bloom A. Pylephlebitis. UpToDate. 2015; [Fecha de actualización: Abril 21 de 2015; Fecha de consulta 13 de agosto de 2016].
11. Granero CP, Raposo L, Moreno M, Prieto A, Granero J, González JJ, et al. Pylephlebitis as a complication of acute apendicitis. *Rev Esp Enfer Dig*. 2010; 102(3):217-22.
12. Gajendran M, Muniraj T, Yassin M. Diverticulitis complicated pylephlebitis: A case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:1-4.
13. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodossiades G, et al. Pylephlebitis: an overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(11–12):804–11.
14. Duffy FJ, Millan MT, Schoetz DJ, Larsen CR. Suppurative pylephlebitis and pylethrombosis: The role of anticoagulation. *Am Surg*. 1995;61:1041.
15. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996;172:449.
16. Rea Jennifer D, Jundt Jason P, and Jamison Richard L. Pylephlebitis: Keep it in your differential diagnosis. *The American Journal of Surgery*. 2010;200: 69–71.

CONCIENCIA INTRAOPERATORIA: REVISION DE TEMA

Miguel Ángel Maldonado Morán^{1*}, Jorge Andrés Gaviria¹, Luis Pablo Lesport¹,
Ricardo Andrés Hernández¹, Francisco Vergara¹, Juanita Melo¹.

Resumen

La conciencia intraoperatoria o *awareness* se define por la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) como la presencia de conciencia y memoria explícita bajo la condición de anestesia general; los pacientes recuerdan acontecimientos experimentados durante el procedimiento quirúrgico al cual fueron sometidos. Se realizó una búsqueda de información acerca de este estado postquirúrgico en 10 bases de datos virtuales y revistas médicas distintas usando las palabras *intraoperative awareness*, *anesthesia awareness*, *intraoperative consciousness*. Seleccionamos 32 artículos que consideramos pertinentes para la revisión, realizando una descripción general de la condición, sus posibles causas y diagnóstico. Finalmente concluimos que esta condición aunque ha marcado algunas pautas para la práctica anestésica, es poco diagnosticada y reportada, por falta de métodos más sensibles y específicos y preocupación del personal de salud con respecto a este tema.

Palabras clave: Conciencia intraoperatoria, anestesia.

INTRAOPERATIVE AWARENESS: TOPIC REVIEW

Abstract

Intraoperative consciousness or awareness is defined by the American Society of Anesthesiologists (ASA) as the presence of consciousness and explicit memory under general anesthesia; the patients remember events experienced during the procedure. We searched for information about this topic in 10 virtual bases and several journals using keywords *intraoperative awareness*, *anesthesia awareness*, *intraoperative consciousness*. We considered 32 articles for our review, first we present a general description about the this topic, its possible causes and diagnosis. Finally we concluded that although this condition has set some keypoints for the anesthetic practice, it is underdiagnosed and reported, by lack of methods more sensible and specific and interest of the health care providers about this topic.

Keywords: Intraoperative awareness, consciousness, anesthesia.

¹ Médicos internos, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: miguel.mamoran@gmail.com, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No 49-00, Bogotá, Colombia.

Introducción

La anestesia ha constituido desde su creación, una herramienta muy potente en el desarrollo de la práctica quirúrgica, logrando llevar a los pacientes a un estado de inconciencia, analgesia, amnesia y relajación neuromuscular que permite al cirujano realizar los diferentes procedimientos, de una manera sencilla y efectiva (1,2). Mucho tiempo después de la creación de la anestesia moderna a cargo de Horace Wells y W.T.G Morton, Winterbotton, en 1950, realizó el primer reporte de conciencia intraoperatoria en pacientes que recibían anestesia inhalada, desde ese momento la comunidad médica comenzó a interesarse en esta consecuencia de la anestesia, logrando que en 1961 Meyer y Blatcher describieran como en cirugías cardíacas los pacientes solían despertarse (1-3).

Actualmente el temor de los pacientes que se enfrentan a un procedimiento quirúrgico que necesite anestesia, muchas veces sobrepasa los beneficios que esta herramienta proporciona debido a que el tema de la conciencia intraoperatoria o *awareness* ha sido fuertemente difundida, llegándose incluso a divulgar películas que hablan sobre el tema y ocasionan desconfianza sobre los procedimientos que se van a realizar.

A pesar del gran conocimiento sobre este posible evento de la anestesia, la comunidad científica no ha logrado entender de manera perfecta porque se produce, como ejemplo de esto, hasta el año 2006, casi medio siglo después del primer reporte, la Sociedad Americana de Anestesiología la definió como la presencia de conciencia y memoria bajo anestesia general que permite al paciente recordar acontecimientos experimentados durante el procedimiento al cual fue sometido, dentro de los factores involucrados en el *awareness* destaca la adquisición de memoria que puede corresponder a memoria explícita en la cual el paciente recuerda hechos, eventos o conocimientos que ocurrieron durante la anestesia y la memoria implícita en la cual no hay

capacidad para expresar de forma verbal y clara los acontecimientos ocurridos durante la anestesia, esta última está vinculada directamente con cambios de comportamiento postoperatorios (4,5), es por esta razón, que muchas fuentes bibliográficas se refieren a conciencia intraoperatoria o *awareness* como la adquisición de memoria explícita que se desarrolla cuando no se llega a la profundidad anestésica requerida.

Aunque hay que reconocer que la memoria implícita está relacionada con el despertar intraoperatorio y presenta consecuencias en el desarrollo futuro del paciente, aún no está completamente claro el mecanismo de adquisición de este tipo de memoria, pero se cree que pueden ser fases de un mismo continuo (5,6). El *awareness* se manifiesta de maneras diferentes en cada paciente, incluyendo recuerdos y neurosis. Entre los primeros se encuentra la percepción auditiva, sensación táctil, sensación de parálisis, dificultad motora y respiratoria, pánico, ansiedad y temor; dentro de la segunda se encuentra lo que la comunidad médica conoce como estrés postraumático y requiere de tratamiento psiquiátrico (7,8).

Incidencia

En 1960 Ruth Hutchinson publicó el primer estudio sobre la incidencia de *awareness* (9), a partir de entonces mucho se ha indagado sobre el tema. Distintos autores estiman que la incidencia del *awareness* es de 0.1% al 0.2% (10) and there were nine (0.3%, sin embargo, algunos reportes recientes muestran valores distintos a los descritos en el resto de la literatura. Enlund y Hassan realizaron un estudio en 5216 pacientes y encontraron una incidencia de 0%, con la particularidad de que los procedimientos quirúrgicos fueron realizados sin la administración de relajantes musculares como parte de la medicación anestésica. De forma similar Pollard R. et al., probaron que la incidencia de *awareness* en cirugías ambulatorias sin administración de relajantes musculares fue del 0.007% (11). Por el

contrario H. Sandin et al., demostraron que la incidencia varía entre 0.10% y 0.18% con relación al uso de relajantes musculares (12)

Causas de Awareness

Se han planteado como mecanismos desencadenantes del despertar intraoperatorio, factores como la inestabilidad hemodinámica, depresión inadecuada del sistema nervioso central (SNC), uso de sustancias que interactúan con el citocromo P450 (fenitoina, fenobarbital, cimetidina, cigarrillos) y sustancias que alteran el metabolismo de los anestésicos utilizados. Además se ha señalado teóricamente la ingesta de sustancias de abuso depresoras como metadona, heroína y alcohol como causa, ya que crean tolerancia cruzada en el SNC. Paralelamente, los pacientes con ingesta de drogas simpaticostimulantes como cocaína, anfetaminas y ketamina, presentan un estado hipovolémico lo cual crea inestabilidad hemodinámica y los síntomas de intoxicación aguda enmascaran los efectos de la anestesia leve (13). Aunque se pueden enumerar muchas más causas planteadas, algunos autores resumen las causas del despertar intraoperatorio en las siguientes (14,15):

1. Alteraciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas según la respuesta individual de cada paciente.
2. Capacidad del metabolismo de los fármacos.
3. Inexperiencia médica.
4. Dificultad para monitorear la profundidad anestésica.
5. Alteración de los niveles plasmáticos de los anestésicos utilizados.

Frente a la medicación anestésica utilizada antes y durante del proceso quirúrgico, cabe resaltar las relaciones que estos fármacos han demostrado en la incidencia del awareness. Desde el punto de vista teórico, el uso de fármacos hipnóticos antes de administrar la medicación anestésica propiamente dicha, puede resultar de gran utilidad en la prevención de la aparición de conciencia intraoperatoria (13), sin embargo, otros autores como

Sandin et al., refieren que el uso de benzodiacepinas antes del acto quirúrgico realmente no altera la incidencia de casos de conciencia intraoperatoria (12). Otros hacen profundo énfasis en el papel que juega el uso de diversos bloqueadores musculares como rocuronio, vecuronio o suxametonio (10,13,16,17) ya sea como parte de la medicación administrada en la mayoría de casos en que se presenta awareness o reduciendo la incidencia de casos de la misma al retirarlos del protocolo (18). Esto se sustenta ya que el uso de estos fármacos permite que se enmascare los síntomas típicos de la anestesia superficial como abrir los ojos, poder moverse e inclusive responder con tono muscular frente a la incisión quirúrgica (10).

Diagnóstico

El método diagnóstico más frecuentemente utilizado en la detección del awareness es una entrevista creada por Brice, Hetherington y Utting en la década de los 70 (19). La entrevista tiene como objetivo evidenciar la conciencia intraoperatoria, para esto postularon 4 preguntas fundamentales (6). Esta entrevista tuvo algunas modificaciones por Abouleish y Taylor, entre ellas se incluyó una nueva pregunta (2), en donde se hace énfasis en que era lo peor que le había pasado en la cirugía.

Preguntas básicas de la entrevista Brice

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de dormir?
2. ¿Qué es lo primero que recuerda al despertar?
3. ¿Recuerda algo entre el momento de dormirse y despertar?
4. ¿Tuvo algún sueño durante el procedimiento?

La entrevista se realiza en tres momentos diferentes (17), el primero se realiza después de la operación, otro se realiza a los 3 días de la cirugía, y por último se realiza uno a los 28 a 30 días ya que aproximadamente un 50% de los pacientes tiene recuerdos en el periodo posoperatorio mediato (20,21)

Clasificación

Los recuerdos producto de la conciencia intraoperatoria comprenden desde la simple remembranza de estímulos auditivos o táctiles hasta conversaciones completas y sensaciones dolorosas. En 1986 se establecieron los niveles de profundidad anestésica (Tabla 1). La etapa 1 representa el estado el cual muchos pacientes y doctores refieren como “conciencia durante la anestesia”, se caracteriza porque el paciente puede recordar eventos ocurridos durante el acto quirúrgico. Las etapas 2 y 3 se caracterizan por la capacidad del paciente de responder a las instrucciones verbales de forma rápida y lenta respectivamente, sin embargo, sin capacidad de recordar las mismas. La etapa 4 consiste en el objetivo farmacológico de la anestesia (13).

Tabla 1. Niveles de profundidad en anestesia general (14).

Niveles de profundidad anestésica	
Etapa 1	Percepción consciente sin amnesia
Etapa 2	Percepción consciente con amnesia
Etapa 3	Percepción inconsciente con amnesia
Etapa 4	Ausencia de percepción intraoperatoria

De acuerdo al Instrumento de Clasificación de Conciencia de Michigan (Tabla 2), la conciencia intraoperatoria se puede dividir en diez categorías dependiendo de la experiencia vivida por el paciente desde el momento en que cae bajo el efecto de la anestesia hasta que se levanta, incluyendo como variable la percepción de *distress* durante el procedimiento quirúrgico (13,14).

Tabla 2. Clasificación de conciencia intraoperatoria según el “Michigan Awareness Classification Instrument”.

Michigan Awareness Classification Instrument		
Clase 0	No existe grado de conciencia	Profundidad anestésica adecuada, depresión correcta del SNC.
Clase 1	Percepciones auditivas aisladas	Recordar conversaciones, la música del quirófano e inclusive oír su nombre.
Clase 2	Percepciones táctiles	Sensación de manipulación visceral, molestia por el tubo endotraqueal.
Clase 3	Dolor	Ya sea solo durante la incisión o durante todo el procedimiento, puede ser desde leve hasta intenso.
Clase 4	Parálisis (sensación de no poder moverse, hablar o respirar)	Sensación de ahogamiento, de incapacidad para respirar, necesidad de hablar o intención de realizar algún movimiento.
Clase 5	Parálisis y dolor	
Se asigna una “D” de distress cuando el paciente refiere haber sentido miedo, ansiedad, sofocación o sensación de muerte inminente.		

Cuando junto a esta última se acompaña de dolor es clase 5. Cada una de estas clases puede variar si el paciente percibe un componente de *distress*, como miedo, ansiedad, sofocación o inclusive sensación cercana a la muerte, secundarias a las experiencias percibidas, en estos casos la clase se acompaña de una D, referente a *distress* (22).

Prevención

Para la prevención del *awareness* es de gran utilidad que los médicos participantes de la cirugía puedan identificar de forma fiable cuando el paciente se encuentra o no consiente (23), además es importante identificar si el paciente tiene factores de riesgo (Tabla 3) y que tipos de cirugía tienen mayor incidencia en este fenómeno, por ejemplo, en los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca existe una alta incidencia de *awareness* cuando los anestésicos primarios han sido altas dosis de opioides. El fenómeno se puede explicar porque los opioides contribuyen al estado de inconciencia uniéndose a receptores opioides en la materia gris periacueductal, médula ventral rostral, cuerda espinal y tejido periférico, es decir, estos opioides actúan principalmente en las vías nociceptivas del SNC más que propiamente en la corteza (24).

Para el conocimiento del estado de conciencia del paciente uno de los temas de interés en la anestesiología y que tiene que ver en gran parte con el *awareness* son las técnicas de monitoreo intraoperatorio. Actualmente existen múltiples formas de monitoreo, desde la observación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial hasta técnicas de electroencefalografía procesada, resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones (24,25). Ninguna técnica de estas es completamente confiable y cualquiera de estas puede indicar inconciencia aunque el paciente aún se encuentre despierto (14), sin embargo, su uso durante la práctica de anestesia y para la cirugía en general tiene un impacto benéfico en cuanto a la incidencia del *awareness* (26–28).

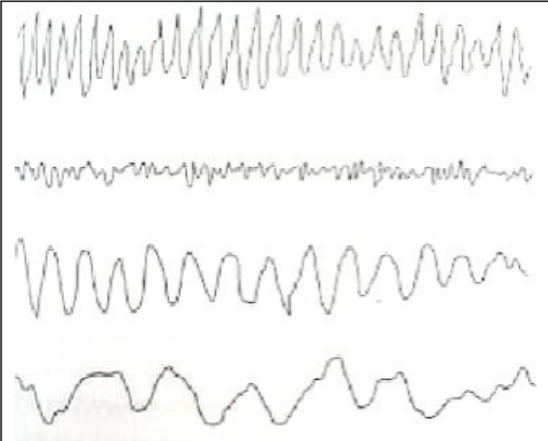
Tabla 3. Factores que influyen en la incidencia de consciencia intraoperatoria. Elaborada por los autores.

Factores de Riesgo (2,10)	Tipo de Cirugía (10,21)	Medicamentos relacionados con más Awareness (15,21)
Joven Femenino Antecedentes de Awareness Uso crónico de alcohol, sedantes, hipnóticos y anfetaminas Resistencia genética a la anestesia Obesidad Inestabilidad Hemodinámica Tipo de anestesia Hipotermia Anestesia Ligera	Obstétricas: •Laparoscopia Ginecológica •Laparotomía ginecológica •Conización Cervical •Dilatación y Curetaje	Sevofl urano Bloqueador neuromuscular
	Cardíaca: •Bypass de arterias coronarias	Tiopental Isoflurano Fentanilo
	Trauma u Ortopedia: • Reconstrucción del tendón del supraespinoso • Transposición de los tendones de la pierna • Artroscopia de rodilla • Laminectomía espinal	Propofol Remifentanil Sevoflurano Óxido Nitroso Fentanilo Bloqueador muscular
	Abdominal	Isoflurano Óxido Nitroso Fentanilo Bloqueador Neuromuscular Sevoflurano Propofol
	Oftálmicas	Propofol Fentanilo Bloqueador Muscular Óxido Nitroso
	Cabeza y Cuello	Propofol Fentanilo Bloqueador Muscular
	Urología	Propofol Sevoflurano Óxido Nitroso Fentanilo
	Procedimiento Intracraneal	Isoflurano Fentanilo Remifentanil Bloqueador Muscular

La Sociedad Americana de Anestesiólogos publicó una guía en el 2006 que recomienda el uso de monitoreo cerebral, siendo la técnica más usada para esto el electroencefalograma (EEG), que es el registro eléctrico de las variaciones de las diferencias de potencial producidas por las neuronas (29). Es una herramienta muy útil para

el monitoreo puesto que es ampliamente conocido que los fármacos anestésicos inducen cambios estereotípicos en este (25). Las ondas del EEG pueden clasificarse en Delta (0.5-3.75 Hz), Theta (4-7.7 Hz), Alfa (8-12.7 Hz), Beta (13-31.7 Hz) (30), cada una relacionándose con una actividad y un momento (Tabla 5).

Tabla 4. Ondas electroencefalografías básicas (31).

	α : 8 - 12.7 Hz Mente y cuerpo relajados Memoria a largo plazo activa Aprendizaje fácil y rápido
	β : 13-31.7 Hz Mente y cuerpo activos Memoria a corto plazo usada
	θ : 4 _ 7.7 Hz Profunda relajación Alta creatividad Accesibilidad a subconsciente
	δ : 0,5-3.7 Hz Sueño Mínima actividad cerebral

Los cambios de la anestesia en el EEG varían según la etapa (Tabla 5), en el inicio del periodo de inducción es normal; predomina la actividad Alfa y mientras se administra la dosis del fármaco inductor cambia su patrón de ondas mostrando un incremento en la actividad Beta, esto ocurre debido a un fenómeno llamado excitación paradójica. En el periodo de mantenimiento se pueden observar cuatro fases, la primera consiste en una disminución de las ondas Beta y un incremento en las ondas Delta y Alfa, en la segunda fase las ondas Delta predominan y su patrón es similar al del sueño no-REM 3, en la fase tres ocurre un patrón llamado “burst supresión” consistente en periodos planos intercalados con periodos de actividad Alfa y Beta, las cirugías generalmente se realizan en la fase 2 y la fase 3. En la fase 4 el EEG se torna isoeléctrico, muchas

veces se realizan las neurocirugías en esta fase para proteger el encéfalo (24).

El electroencefalograma con índice bispectral (BIS) es una técnica ampliamente utilizada en el monitoreo cerebral. Esta técnica es una forma de EEG procesado como la entropía espectral y los potenciales evocados. El BIS es un índice numérico que incorpora características del EEG no procesado para producir números adimensionales entre 0 y 100, siendo 0 supresión cerebral completa y 90-100 estado despierto (22). El algoritmo del BIS inicialmente procesa el EEG para detectar la presencia de supresión cerebral y realiza una transformada de Fourier rápida (FFT), los datos recolectados de la FFT son usados para computar el radio de las ondas de alta frecuencia (30-47Hz) a otras ondas de baja fre-

Tabla 5. Patrones de ondas electroencefalograficas. (24)

	Inicio de periodo de inducción: EEG normal con ondas alfa normales
	Periodo de excitación paradójica: incremento de la actividad beta.
	Fase 1 Mantenimiento: Disminución de actividad Beta e incremento de actividad alfa y delta.
	Fase 2 Mantenimiento: Predominio de actividad delta. Similar a sueño no-rem fase 3.
	Fase 3 Mantenimiento: "Burst supression" periodos planos intercalados con actividad alfa y beta.
	Fase 4 Mantenimiento: EEG Isoeléctrico, usado en neurocirugía.

cuencia (11-20Hz) y para computar el biespectro que mide la fase de acoplamiento entre la alta frecuencia y un rango de frecuencias más ancho (0.5-47Hz) (31). Un rango entre 40 y 60 en el BIS ha sido relacionado con la prevención del *awareness* (32).

Conclusiones

A través de la historia de la anestesia moderna ha sido evidente cómo el estudio de la conciencia intraoperatoria (*awareness*) ha marcado pautas importantes para el desarrollo de las prácticas clínicas utilizadas en la anestesia, sin embargo, las nuevas herramientas de evaluación del estado de conciencia aún no aportan información precisa acerca de la incidencia real y los diversos determinantes de esta complicación quirúrgica. Frente a la medicación anestésica se encontró que el uso de hipnóticos como pre anestésico no ha demostrado influencia clara en la incidencia del *awareness* mientras que el uso de bloqueadores neuromusculares se ha relacionado de forma directa con la incidencia de ésta complicación. A pesar de los diferentes métodos encontrados no existe un método diagnóstico definitivo para la identificación de *awareness*, debido a esto se pueden crear sesgos

en la identificación de nuevos casos, sin embargo, la entrevista Brice es una herramienta que debe ser usada en los casos en los que se sospechen *awareness*. También concluimos que las técnicas de monitoreo en la cirugía para interpretar apropiadamente los datos obtenidos según la técnica usada son de gran ayuda para disminuir la incidencia del *awareness* y por lo tanto, deben ser implementados como métodos preventivos.

Referencias

1. Forman S. Awareness during general anesthesia: concepts and controversies. *Semin. Anesth. Perioper. Med. Pain.* 2006;25(4):211–8.
2. Ghoneim M. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007;21(3):327–43.
3. Kotsovolis G, Komninos G. Awareness during anesthesia: how sure can we be that the patient is sleeping indeed? *Hippokratia.* 2009;13(2):83–9.
4. Hudetz a G, Hemmings HC. Anaesthesia awareness: 3 years of progress. *Br. J. Anaesth.* 2012;108(2):180–2.
5. Awareness I. Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain. *Anesthesiology.* 2006;4:847–64.

6. Luengo V, Zapata C, Delfino A, Calderón J, González M. Awareness, consecuencias de una experiencia estresante. *Rev. Medica Chile*. 2010;138:352-7.
7. McLeskey C. Awareness during anesthesia. Outline, Refresh. Course. 1999;80-7.
8. Myles P, Williams D, Hendrata M, Anderson H, Weeks a M. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br. J. Anaesth.* 2000;84(1):6-10.
9. Hutchinson R. Awareness during surgery A study of its incidence. *Br. J. Anaesth.* 1960;33:463-9.
10. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth. Analg.* 1998;86(5):1084-9.
11. Pollard R, Coyle J, Glibert R. Intraoperative Awareness in a Regional Medical System. *Surv. Anesthesiol.* 2007;106:315.
12. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000;355(9205):707-11.
13. Alan R. Editorial Awareness during anaesthesia : when is anaesthetic not an. 1996;43:206-11.
14. Warner D. Intraoperative Awareness From Neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology.* 2011;114(5):1218-33.
15. Guillermo C, Quintana L, Ricardo J, Vargas N. Despertar y recordación de eventos en pacientes bajo anestesia general. 2000;XXVIII.
16. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br. J. Anaesth.* 2008;101(2):178-85.
17. Samuelsson P. Awareness and Dreaming during Anaesthesia Incidence and Importance. 2008. p. 7-11.
18. Enlund M, Hassan HG. Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46:345-9.
19. Miller R. Anesthesia. 2007.
20. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson M a, Stewart S a, Jamsen K, et al. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth. Analg.* 2005;100(3):653-61.
21. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth. Analg.* 2004; 99(3):833-9.
22. Avidan M, Jacobsohn E, Glick D. Prevention of Intraoperative awareness in a High-risk surgical population. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:591-600.
23. Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Ph D, et al. Prevention of Intraoperative Awareness with Explicit Recall in an Unselected Surgical Population. 2012;(4).
24. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2638-50.
25. Purdon PL, Pierce ET, Bonmassar G, Walsh J, Grace P, Kwo J, et al. Simoultaneous Electroencephalography and Functional Magnetic Resonance Imaging of General Anesthesia. *NIH-PA.* 2009;1157:61-70.
26. Ekman a, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004;48(1):20-6.
27. Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1097-108.
28. Zhang C, Xu L, Sun Y-X, Li Y, Zhang L. Bispectral index monitoring prevent awareness during total. *Chine Med. J.* 2011;124(22):3664-9.
29. Uribe C, Arana A, Lorezana P. *Neurología.* 2010. p. 44-81.
30. Pomfrett CJD. The EEG during anaesthesia. *Curr. Anaesth. Crit. Care.* 1998;9(3):117-22.
31. Kertai MD, Whitlock EL, Avidan MS. Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram-derived bispectral index during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2012; 114(3):533-46.
32. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery (Review). 2010;(10).

ENFERMEDAD DE CHAGAS: SITUACIÓN ACTUAL EN COLOMBIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN

Juanita Perdomo Restrepo¹, María Paula Vargas¹, Brayan Felipe Lagos¹,
Paola Andrea Cabra¹, Jessica Natalia Marentes¹, Julio César Giraldo²

Resumen

Trypanosoma cruzi, es un parásito endémico de Colombia, capaz de causar enfermedad y transmitirla por un vector de amplia distribución en esta zona, tal como lo es la Enfermedad de Chagas, y por lo tanto debe ser considerada como un problema de salud pública. Es una afección de reporte obligatorio pero debido a que su fase temprana es asintomática, dificulta su detección y esto entorpece la veracidad de los reportes epidemiológicos. El objetivo de esta revisión es la compilación de los datos más recientes de los estadios de la enfermedad, reportados por Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica-SIVIGILA, con el fin de analizar la dinámica de la misma en la población colombiana, teniendo en cuenta la distribución, zonas de riesgo y prevalencia geográfica según estadio.

La confirmación y clasificación de *T. cruzi*, posee una amplia variedad de métodos diagnósticos. En la etapa aguda de la afección, no se presenta una sintomatología y en el caso de manifestarse, no es específica, lo que no permite un conjetura concisa con la anamnesis.

Palabras clave: Chagas, *Trypanosoma cruzi*, *Rhodnius prolixus*, epidemiología.

CHAGAS DISEASE: CURRENT SITUATION IN COLOMBIA, DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND PROMOTION

Abstract

Trypanosoma cruzi, in an endemic parasite in Colombia, which is capable of causing large distribution disease that is transmitted by vector in this area, such as Chagas and because of this it is considered a public health issue. It is an obligatory case report disease, but because the acute phase is asymptomatic, it becomes difficult to diagnose and that hinders the veracity of the epidemiology reports. The aim of this article is the compilation of the most recent facts about the disease's phases reported with the final purpose of analyzing the dynamics in Colombian population, based on the distribution, risk areas and geographic prevalence according to the phase.

Confirmation and classification of *T. cruzi*, has a wide variety of diagnostic methods. In the acute stage of the disease, there are no symptoms, not allowing a concise conjecture with the anamnesis.

Keywords: Chagas, *Trypanosoma cruzi*, *Rhodnius prolixus*, epidemiology

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

² MSc, Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia Juanita Perdomo Restrepo u0401612@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

La enfermedad de Chagas es una de las enfermedades transmitidas por vectores de mayor importancia en salud pública en Colombia, principalmente por las manifestaciones de la fase crónica representadas en la cardiomiopatía (1).

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una afección parasitaria hística y hemática producida por *T. cruzi* (2). Es un problema importante de salud pública en América Latina y estimaciones recientes sugieren de 6 a 8 millones de personas están infectadas y 65.000.000 están en riesgo de contraer la enfermedad (3).

Generalidades

La enfermedad de Chagas es transmitida por el parásito *T. cruzi*, la infección aguda se caracteriza por la miocarditis aguda, a pesar de que es principalmente asintomática. La lesión cardíaca inicial podría ser un factor determinante para el desarrollo posterior de la miocardiopatía chagásica crónica, por lo general después de 10 años en sólo aproximadamente el 30 % de los pacientes con infección crónica.

Los mecanismos responsables para el desarrollo de la enfermedad cardíaca retardada no son del todo conocidos. Sin embargo, la lesión producida en el corazón durante la infección inicial podría ser un factor importante (4,5). La forma crónica más común, de la miocardiopatía chagásica, es una enfermedad fatal para la que no existe un tratamiento eficaz disponible diferente al trasplante de corazón. La miocardiopatía chagásica se caracteriza por la inflamación focal o diseminada causando miocitólisis, necrosis y fibrosis progresiva (6). En etapas avanzadas, existe una marcada cardiomegalia en un intento de compensar la pérdida de función pudiendo llegar a eventos tromboembólicos, arritmias importantes y la insuficiencia cardíaca. La

muerte súbita es un riesgo constante en cualquier estadio clínico, que ocurre en uno a dos tercios de los pacientes que mueren debido a enfermedad chagásica. Aunque la mayoría de estos pacientes presentó antes insuficiencia cardíaca, alrededor de un tercio a un quinto de las muertes súbitas ocurren en pacientes asintomáticos con enfermedad chagásica (4).

Situación actual en Colombia

El Chagas es una enfermedad silenciosa, no sólo porque tiene una etapa asintomática, sino porque los gobiernos se han olvidado de ella. En Colombia, se estima que 436.000 personas están infectadas (1 % de la población). El vector principal en el país es *Rhodnius prolixus*. Se caracteriza por una alta susceptibilidad de infección con *T. cruzi*, y de alta movilidad entre las plantas silvestres (palmeras) y el hábitat doméstico (4,7-9).

Según el “Boletín Epidemiológico -BES-, del Instituto Nacional de Salud” Hasta la semana epidemiológica 26 de 2016, se han notificado al Sivigila 431 casos de enfermedad de Chagas, 420 casos en fase crónica (187 casos confirmados y 233 probables) y 11 casos en fase aguda (8 casos confirmados y 3 casos probables). En lo concerniente a la semana número 26 de forma específica, se notificaron al Sivigila 22 casos de enfermedad de Chagas, 8 de esta semana y 14 de semanas anteriores notificados de manera tardía. Semanalmente el número de casos registrados se revisa debido a la notificación tardía del evento, para realizar los ajustes y comprobar la veracidad de la información (Figura 1) (10).

Casanare y Putumayo registraron el 63, 6% de los casos de Chagas en fase aguda. Los casos notificados procedentes de Casanare, corresponden a un brote y los del Putumayo a casos aislados (Tabla 1).

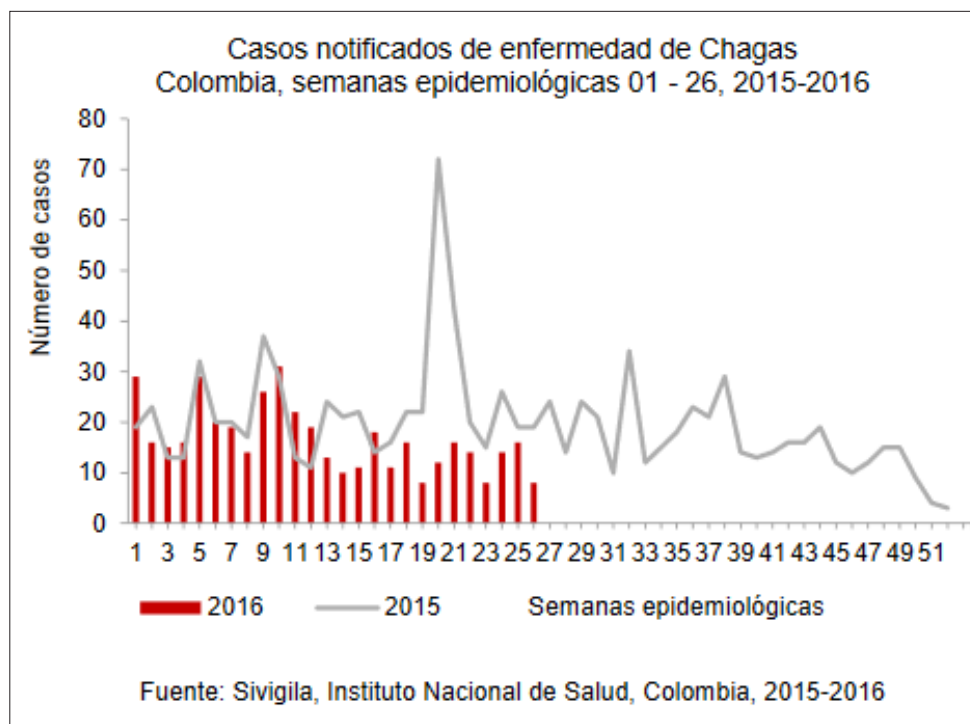


Figura 1. Casos notificados de la enfermedad de Chagas, Colombia, semanas epidemiológicas 1-26, 2015-2016. Tomado de Boletín epidemiológico semanal del Instituto Nacional de Salud-SIVIGILA(10).

Entidad Territorial	Probables	Confirmados	Total	%
Casanare	0	5	5	45,4
Putumayo	0	2	2	18,2
Córdoba	0	1	1	9,1
Boyacá	1	0	1	9,1
Cauca	1	0	1	9,1
Tolima	1	0	1	9,1
	3	8	11	100

Tabla 1. Casos notificados de enfermedad de Chagas en fase aguda por entidad territorial, Colombia, semanas epidemiológicas 1-26, 2016. Tomado de Boletín epidemiológico semanal del Instituto Nacional de Salud-SIVIGILA (10).

Por distribución departamental, Boyacá, Santander, Casanare, Bogotá y Cesar, registraron el 83,7 % de los casos, en fase crónica de la enfermedad, a nivel nacional; siendo esta notificada de origen inicial en 53 municipios de 15

departamentos y tres distritos. Hasta la semana 26 se han notificado dos muertes por Chagas en fase aguda, correspondientes al brote registrado en el municipio de San Luis de Palenque, Casanare (Tabla 2) (1,6,10).

Tabla 2. Casos notificados de enfermedad de Chagas en fase crónica por entidad territorial notificadora, Colombia, semanas epidemiológicas 1-26, 2016. Tomado de Boletín epidemiológico semanal del Instituto Nacional de Salud-SIVIGILA (10).

Entidad Territorial	Probables	Confirmados	Total	%
Santander	52	57	109	26
Casanare	20	66	86	20,5
Boyacá	67	14	81	19,3
Bogotá	34	15	49	11,7
Cesar	12	14	26	6,2
Arauca	4	8	12	2,9
Nte. Santander	2	10	12	2,9
Tolima	10	2	12	2,9
Cundinamarca	8	1	9	2,1
Huila	5	0	5	1,2
Barranquilla	3	0	3	0,7
Meta	3	0	3	0,7
Antioquia	2	0	2	0,5
Valle	2	0	2	0,5
Sucre	2	0	2	0,5
Caldas	1	0	1	0,2
Córdoba	1	0	1	0,2
Guajira	1	0	1	0,2
Choco	1	0	1	0,2
Guaviare	1	0	1	0,2
Cauca	1	0	1	0,2
Sta. Marta	1	0	1	0,2
Total	233	187	420	100

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de la enfermedad de Chagas se basa en la evaluación clínica, epidemiología y pruebas de laboratorio, dependiendo en gran medida de la etapa clínica que curse el paciente (7).

Etapa aguda

Los estudios se centran en la búsqueda y reconocimiento del *T. cruzi*, en sangre (metodología parasitológica directa), debido a que en las etapas iniciales de la enfermedad se encuentran parasitemias importantes y a medida que transcurre la infección van disminuyendo hasta hacerse mínimas y aleatorias.

Etapa crónica

Cursa de manera inaparente y sintomática, las parasitemias son transitorias y por ello el diagnóstico se realiza principalmente mediante el hallazgo de anticuerpos circulantes contra *T. cruzi* (11).

Otras pruebas de elección

La capacidad diagnóstica de diferentes pruebas, varía en cuanto a su especificidad y sensibilidad para la identificación del agente infeccioso. Con *T. cruzi*, se cuentan diversas pruebas de laboratorio para su discriminación, pero debido a la diversidad de estadios, no se logra siempre la identificación con la misma prueba.

En estudios realizados de casos y controles, comparativos entre distintas pruebas de laboratorio demuestran la superioridad de la bioelisa para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, la cual reporta una especificidad y una sensibilidad del 100% y 98% respectivamente; En contraste las pruebas de amplificación del DNA nuclear y del kinetoplasto cuentan con sensibilidad y especificidad del 22% y 51% y baja capacidad discriminatoria (7).

El uso de pruebas tipo ensayo inmunoenzimático absorbente – ELISA, con el empleo de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos como confirmatorio o descarte en el diagnóstico de infección por *T. cruzi*, es una prueba de elección de tamizaje de uso rutinario en áreas endémicas más no así confirmatoria de la enfermedad de Chagas (7,12-14).

Tratamiento

Para el abordaje terapéutico, aún el panorama es desalentador, hasta el momento no se encuentran vacunas disponibles, y sólo hay dos medicamentos con registro como los de elección; siendo el derivado de nitrofurano: nifurtimox (Lampit de Bayer) y benznidazol 2 - nitroimidazol (Radanil de Roche), con especial eficacia en los recién nacidos, y en la fase aguda. Sin embargo, estos fármacos tienen limitaciones severas de largos protocolos de tratamiento sumado a los posibles efectos adversos que presentan. Además, se ha informado de cepas de *T. cruzi*, con resistencia natural a estos fármacos, que también suelen presentar una limitación en la eficiencia, ya que ésta, depende en gran medida de la fase de la infección, la edad del paciente, y el área endémica de los involucrados. Este último aspecto puede estar relacionado con las diferencias en la sensibilidad a los medicamentos entre las variantes genéticas de *T. cruzi* (15-17).

Indicaciones

Fase aguda, fase crónica menores de 18 años, pacientes fase crónica con reactivación por inmunocompromiso o exposición accidental, infección congénita.

Farmacoterapia

Benzonidazol: comprimidos de 100 mg / 5-10mg/kg/día repartida en dos o tres tomas durante el día duración, 60 días. Mejor tolerancia en menores pueden tomar hasta 10mg/kg/día; dosis máxima por día 300mg, si sobrepasa esta dosis se calcula la dosis total diaria y se aumenta el tiempo de administración (18).

Nifurtimox: comprimidos 120mg adultos 5-8mg/kg/día. Se inicia gradualmente, primer día $\frac{1}{4}$ de la dosis indicada, segundo día y tercer día mitad de la dosis indicada y al cuarto día iniciar la dosis indicada completa (11,15).

En estudio: risedronato, pentamidina, ibandronato, pamidronato, itraconazol:

*seguimiento del paciente semanal para evaluar la evolución con medicamentos se incluye paraclínicos como cuadro hemático, recuento de plaquetas, transaminasa glutámicooxalética, nitrógeno ureico y creatinina.

*suspensión de bebidas alcohólicas por riesgo de interacciones (18,19).

Prevención y control

Los métodos más eficaces para la prevención de la enfermedad de Chagas son el control vectorial y el cribado de la sangre y órganos donados. Los objetivos fundamentales para el control están encaminados en eliminación de la transmisión y en el diagnóstico temprano de la población infectada y enferma para suministro de tratamiento y evitar contacto vectorial. La OMS recomienda los siguientes métodos de prevención y control de la enfermedad de Chagas:

Control vectorial, rociamiento de las casas y sus alrededores con insecticidas, mejora en construcción de las viviendas para prevenir la domiciliación e infestación del vector, medidas preventivas personales, evitando la picadura con empleo de mosquiteros por parte de los moradores en áreas endémicas, conservar buenas prácticas higiénicas en la preparación, transporte, almacenamiento y el consumo de los alimentos.

A nivel de estamentos de salud las medidas preventivas se orientan hacia el empleo de pruebas que permitan el cribado de la sangre, órganos, tejidos o células de donantes y receptores de estos. Tamizaje serológico en recién nacidos e infantes de progenitoras seropositivas,

para diagnosticar y suministrar tratamientos tempranos y no dejar acrecentar el problema.

La donación en bancos de sangre permite realizar un proceso de tamizaje y control en la identificación del agente biológico y de igual manera la actualización de información ecoepidemiológica de la enfermedad (20,21).

Conclusión

Al ser la enfermedad de Chagas en la fase inicial de curso silencioso, dificulta aún más el diagnóstico y por tal razón el impacto que genera en el tratamiento oportuno, acrecentando la etapa más común de la enfermedad, la cardiopatía chagásica, con todas las implicaciones del estadio crónico de la patología; y de igual manera afectando directamente los reportes epidemiológicos, ya que si esta no se detecta oportunamente, se acrecienta la probabilidad del curso de la enfermedad en pacientes no oficialmente reportados, lo que impactaría la estadística de la enfermedad y esto podría influenciar otros aspectos, como el dar inicio a la fase terapéutica y por lo tanto el pronóstico de los pacientes (22-24).

La amplia distribución de la enfermedad en Colombia, ratifica su carácter de endemidad y de problema de salud pública, llamando la atención sobre los últimos reportes muestran que la mayor parte de la población afecta se encuentra distribuida en las principales ciudades del país, realizándose la salvedad que no es porque el parásito o los vectores hayan incrementado su presencia en estos lugares, sino porque la necesidad de tratamientos más eficaces que requieren de la atención al paciente en hospitales de mayor nivel a los disponibles en su ciudad de origen, que a su vez son las áreas endémicas para esta entidad.

El tratamiento de la enfermedad depende principalmente de su fase y de los sistemas u órganos que puedan haber llegado a afectar. Por lo tanto su elección tam-

bién es afectada por el momento de la detección del microorganismo, además de otros factores como enfermedades concomitantes, ya sean producidas por la enfermedad chagásica o de otro origen (18,19,25,26).

Referencias

1. Buendía J., Agudelo C., Pardo R., Gómez I., Pinilla A., Bustos C., Sánchez L., Pineda F., Guía 23: Guía de Atención de la Enfermedad de Chagas; Guías de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades en la Salud Pública; Asociación Colombiana de Infectología.
2. Isaza S., Maldonado E., Boshell J. Enfermedad de Chagas: Memorias, Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia, 2012-2013.
3. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009.
4. Dias J., Coura J., Epidemiologia. In: Dias JCP, Coura JR, editors. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. 2nd. Brazil: FIOCRUZ; 1997. pp.36-66.
5. Chiale P. Rosenbaum MB. In: *Clinical and pharmacological characterization and treatment of potentially malignant arrhythmias of chronic chagasic cardiomyopathy Handbook of Experimental Pharmacology*. 5. Williams EMV, Campbell TJ, editors. Springer-Verlag; 1989. pp.601-20.
6. León CM, Hernández C, Montilla M, Ramírez JD. Retrospective distribution of *Trypanosoma cruzi* I genotypes in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*; 2015;110(3):387-393.
7. Duarte L., Florez O., Rincon G., Gonzalez C. Comparacion de siete pruebas diagnósticas para detectar infeccion por *Trypanosoma cruzi* en pacientes en fase cronica de la enfermedad de Chagas. *Colomb Med*. 2014;45(2):61-66.
8. Fresquet N, Lazzari CR. Daily variation of the response to heat in *Rhodnius prolixus*: The roles of light and temperature as synchronisers. *J Insect Physiol*. 2014;70:36-40. doi: 10.1016/j.jinsphys.2014.08.008.
9. Guhl F, Lazdins J. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. Grupo de trabajo científico. Geneva: World Health Organization; 2007. pp.1-96.
10. Boletín Epidemiológico - BES, según el Instituto nacional de Salud. (2016) Instituto Nacional de Salud: Dirección de Vigilancia y Salud Pública. Colombia. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Bolet%20CADn%20epidemiol%20C3%B3gico%20semana%2018.pdf>
11. Uribarren T. Enfermedad de Chagas. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/trypanosomosis.html>
12. Flores M., Cruz I., Rodriguez M., Nieto J., Franco E., Gárate T., Cañavate C. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010;5(28):284-293.
13. Flores M., Fuentes I., Gárate T., Cañavate C. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2007;8(25):29-37.
14. Fabián H, Bermúdez C, Enrique J, Collazos M. Seroprevalencia de tamizaje de Chagas y factores asociados a coinfección en un banco de sangre de Colombia durante 2006-2011. *Revista Médica de Risaralda*. 2015;21(1):26-30.
15. Filardi L., Brener Z. Susceptibility and natural resistance of *Trypanosoma cruzi* strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987;81(5):755-759.
16. Murcia L., Carrilero B., Saura D., Iborra M., Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(1):26-34.
17. Colantonio L., Prado N., Segura E., Sosa S. Electrocardiographic Abnormalities and Treatment with Benznidazole among Children with Chronic Infection by *Trypanosoma cruzi*: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):1-15.
18. Morillo C., Marin J., Avezum A. Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(1):188-190.
19. Pinazo M., Posada E., Izquierdo L., Tassies D., Ferreira M., De Lazzari E., Aldasoro E., et. Altered Hypercoagulability Factors in Patients with Chronic

- Chagas Disease: Potential Biomarkers of Therapeutic Response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):1-14.
20. 18. Instituto Nacional de Salud. Guía: Protocolo para la vigilancia en salud pública de Chagas. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública Protocolo de vigilancia y control de Chagas INT-R02.001.4020-001.
 21. Liu Q., Zhou X. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infectious Diseases of Poverty*. 2015;4(6):1-11.
 22. 20. Cucunubá Z., Okuwoga O., Basáñez M., Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2016;9(42):1-13.
 23. Andrade C., Câmara A., Nunez D., Guedes P., Pereira W., Chiari E., et. Chagas disease: morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6):706-715.
 24. Garcia M., Woc L., Aguilar D., Hotez P., Murray K. Historical Perspectives on the Epidemiology of Human Chagas Disease in Texas and Recommendations for Enhanced Understanding of Clinical Chagas Disease in the Southern United States. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12):1-12.
 25. Curtis R., Wozniak E., Auckland L., Hamer G., Hamer S. Combining Public Health Education and Disease Ecology Research: Using Citizen Science to Assess Chagas Disease Entomological Risk in Texas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12):1-12.
 26. Olivera M., Cucunubá Z., Alvarez C., Nicholls R. Safety Profile of Nifurtimox and Treatment Interruption for Chronic Chagas Disease in Colombian Adults. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;93(6):1224-1230.

FUCOSIDOSIS: REVISIÓN

Camila Andrea Camacho Ramos^{1}, Laura Fernanda Gilón Córdoba¹, Andrea Carolina Güechá Sánchez¹,
Diana Carolina Manrique Guerrero, Kimberly Loreine Horta Alfaro, Alfredo Uribe Ardila*

Resumen

La Fucosidosis descrita en 1966 por Durand y Cols, es una enfermedad de depósito lisosomal hereditaria de tipo autosómica recesiva causada por un defecto en la enzima alfa-L fucosidasa, que lleva a la acumulación de glicoproteínas, glicolípidos y oligosacáridos ricos en fucosa en distintos tejidos generando lesión celular. Esta enfermedad se ha clasificado en dos tipos según la edad de aparición, aunque actualmente se ha descrito un punto intermedio. El cuadro clínico suele manifestarse como retraso psicomotor, infecciones a repetición, facies toscas, convulsiones, hepatoesplenomegalia y en el tipo II existe una particularidad dada por la aparición de angioqueratomas. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza mediante exámenes de laboratorio y estudios bioquímicos, en especial mediante análisis enzimático. Respecto al tratamiento aún hace falta implementar nuevas estrategias para el manejo, considerando las necesidades socioeconómicas de la población afectada y la calidad de vida de los pacientes que sufren de esta enfermedad.

Palabras clave: Fucosidosis. Fucosa. Alfa-L-Fucosidasa. Enfermedades por almacenamiento lisosomal, Errores Innatos del Metabolismo.

FUCOSIDOSIS: REVIEW

Abstract

Fucosidosis was described in 1966 by Durand & col., it's a hereditary autosomal recessive disorder caused by a defect on the alpha-L-fucosidase enzyme, which causes the accumulation of glycoproteins, glycolipids and oligosaccharides rich in fucose on different tissues causing cell injury. This disease has been clasificated on two types according to the apparition age, although it has been described a middle point. The clinical presentation manifest as psychomotor delay, recurrent infections, coarse fascies, seizures, hepatosplenomegaly, and on type II the presence on angiokeratoma. However the final diagnosis it's done using laboratory exams and biochemical studies, especially enzymatic analysis. Regarding treatment it still needs to implement new management strategies, considering the socioeconomic needs of the affected population and quality of life of patients suffering from this disease.

Keywords: Fucosidosis. Fucose alpha-L-Fucosidase, Lysosomal storage diseases. Metabolism inborn errors.

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

² Ph.D. Docente biología molecular. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

* Correspondencia: Camila Camacho Ramos. U0401564@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

La Fucosidosis es una enfermedad de depósito lisosomal autosómica recesiva, perteneciente al grupo de las oligosacaridoses, que ocurre por deficiencia de la alfa-L fucosidasa (EC 3.2.1.51), resultando en la acumulación de glucoconjugados fucosilados en los tejidos (Ver figura 1), comprometiendo tanto tejido nervioso central como periférico. Los pacientes presentan un importante deterioro neurológico, facies toscas, retraso en el desarrollo psicomotor con alto deterioro mental progresivo, entre otros. Menos de 120 casos han sido reportados en la literatura a partir de su primera descripción en 1966 (1,2).

La Fucosidosis hace parte de grupo de enfermedades agrupadas en la definición de alteraciones del metabolismo lisosomal, un conjunto de desórdenes hereditarios que compromete la acción catalítica de enzimas lisosómicas específicas, todas ellas con características clínicas y radiológicas similares, entre las cuales encontramos:

- *Las mucopolisacaridoses (Clasificadas de I a VII según el tipo de deficiencia enzimática).*
- *Las Mucopolipidoses: La sialidosis, la enfermedad de células con inclusiones y la pseudolipodistrofia de Hurler.*
- *Oligosacaridoses: la gangliosidosis por GM1, mannosidosis, aspartilglucosaminuria y la fucosidosis (3).*

La Fucosidosis hace parte de los desórdenes identificados en la literatura mundial como Glicoproteínosis, una enfermedad Huérfana de curso crónico y debilitante de la cual hasta la fecha solo se han reportado dos casos en nuestro país (4,5). En Colombia se considera enfermedad huérfana a aquella patología con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 habitantes según la Ley 1392 de 2010/ Ley 1438 de 2011 (6).

Se presenta entonces a la comunidad académica y científica el presente documento, que consiste esencialmente en una revisión de los principales aspectos de la enferme-

dad, desde sus características genéticas, epidemiológicas, su sintomatología, el diagnóstico y recientes propuestas de abordaje terapéutico.

Genética

La Fucosidosis, es un raro desorden autosómico recesivo de depósito lisosomal causada por la deficiencia de la **alfa L-fucosidasa** en todos los tejidos. Esto resulta en la acumulación de diferentes productos que contienen fucosa incluyendo principalmente glicoasparaginas, glicolípidos, mucopolisacáridos y oligosacáridos (7).

La alfa L-fucosidasa humana (un homotetrámero compuesto de unidades de 50 a 60 kDa.), tiene como función escindir la fucosa desde el extremo no reductor de los productos ya descritos, como también está relacionada a la escisión terminal de la fucosa ligada a residuos de galactosa mediante enlaces $\alpha(1-2)$ y fucosa unida a residuos de N-acetilglucosamina por medio de enlaces $\alpha(1-3)$ (1-4) o (1-6) en glicoproteínas y glicolípidos (7).

En la enfermedad como tal, la deficiencia se da por un daño localizado en el gen FUCA1 (Ubicación: Cromosoma 1, p.36.1-p.34.1). La secuencia compilada del gen codifica una proteína de 461 aminoácidos compuesta por una señal amino peptídica de 22 aminoácidos y una enzima madura de 439 aminoácidos, el gen está compuesto por ocho exones que abarcan 23kb. Poder determinar la estructura del gen y la secuencia de las codificaciones permitió dar lugar a explicaciones de las mutaciones que producían la enfermedad en familias que no tenían antecedentes similares. Se encuentran identificadas 22 mutaciones en los distintos exones, donde la mutación más frecuente es la transición de C a T que resulta en la generación de un codón no legible (CAACTAA en el codón 422). También se encuentran otros tipos de mutaciones como intercambios de bases que llevan a la formación de codones de parada prematuros y mutaciones por desplazamiento de marco de lectura (7,8).

En un principio se especuló que las diferencias fenotípicas entre las dos presentaciones de la enfermedad descritas hasta la fecha (tipo I y tipo II) estaban relacionadas con el tipo de mutación genómica que presentaban, sin embargo, los distintos estudios que identificaron diversas mutaciones se acompañaron de una alta heterogeneidad fenotípica que dificultó la clasificación clínica de los rasgos de cada uno de los fenotipos descritos de la enfermedad (8,9).

Manifestaciones clínicas

La deficiencia enzimática y el consecuente acúmulo de material no degradado son los principales responsables de las manifestaciones clínicas que se aprecian en esta enfermedad (10) y que se presentan de manera sistemática, en concordancia a esto se ha clasificado la alteración en tipo I y tipo II según la edad de aparición y la severidad de su sintomatología (11).

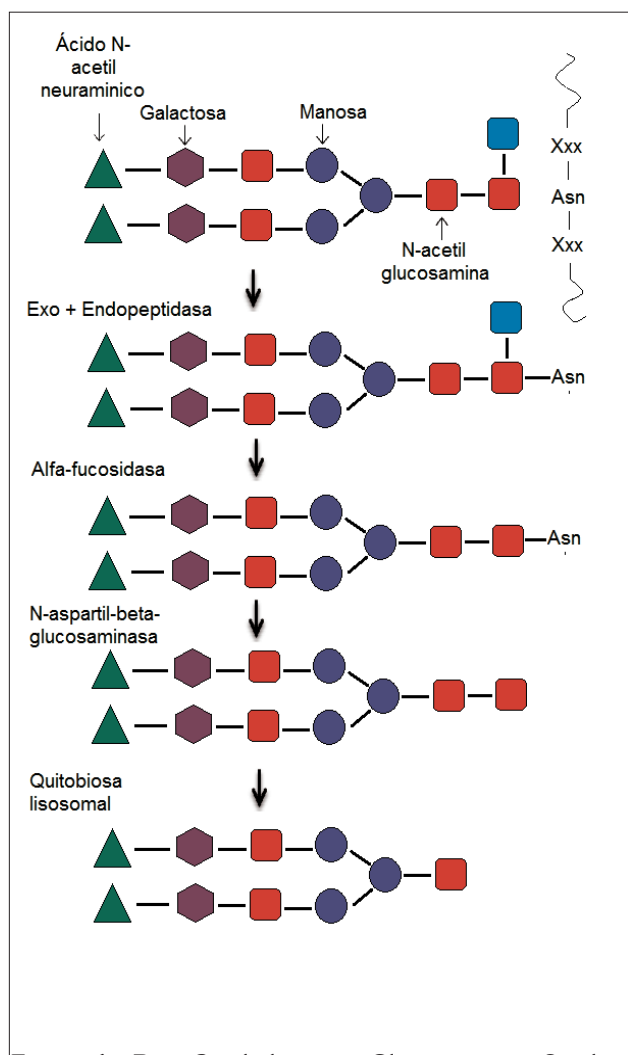


Figura 1. Ruta Catabólica para Glicoproteínas. Se observa la acción enzimática de diferentes glicosidasas que actúan en la modificación de N-glicoconjugados. (Tomado y modificado de Michalski JC, Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1455(2-3):69-84)

La forma infantil de la Fucosidosis o también llamada tipo I es la presentación más severa de la entidad y puede llegar a causar la muerte durante la primera década de la vida, su mortalidad se ha relacionado con la manifestación temprana de los hallazgos clínicos. En ese sentido, un estudio de casos reportados desde Túnez mostró seis familias, donde cuatro pacientes en quienes se manifestó la enfermedad antes del primer año de vida tuvieron una supervivencia máxima de cinco años (10).

Esta variante clínica temprana de la enfermedad suele presentarse en niños de 0 a 5 años, quienes pueden llegar a cursar con infecciones recurrentes y retraso mental (10,12). La presentación inicial se caracteriza por retraso psicomotor, acompañado en algunos casos de pérdida de la audición (11), infecciones crónicas especialmente del tracto respiratorio (10,12), convulsiones, facies toscas y hepatoesplenomegalia, esta última puede estar ausente, encontrándose en el 40% de los pacientes. El curso natural de la enfermedad provoca acumulación de productos de degradación en el sistema conectivo que lleva a debilidad muscular, hipertoniá, disostosis múltiple y cuadriplejía espática progresiva; los hallazgos oftalmológicos como microaneurismas o vasos conjuntivales tortuosos no son comunes, a diferencia de los hallazgos observados en las mucopolisacaridos. (10).

La valoración en el laboratorio puede reportar anemia refractaria al tratamiento principalmente de tipo ferropénica, en el del perfil hepático no es frecuente la elevación de las enzimas hepáticas y cuando lo están, la elevación suele ser

leve; las imágenes de la RMN de cerebro se caracterizan por hipomielinización prominente y difusa, que se presenta con atrofia cerebral en los estadios avanzados de la enfermedad (10).

La Fucosidosis juvenil o tipo II, puede presentar los mismos síntomas, pero con menor agresividad, su comienzo suele ser a partir de los 5 a 10 años con una supervivencia hasta la tercera o cuarta década de vida. Un signo característico de este tipo de fucosidosis es la presencia de telangiectasias que evolucionan a la forma de angioqueratoma corpóreo difuso cuyas lesiones aparecen usualmente en la región genital y pueden extenderse a otras regiones del cuerpo en estadios más avanzados, también se ha descrito la presencia de bandas transversas distales en las uñas (12). Se ha postulado una presentación intermedia de la enfermedad que podría estar ligada con la presentación sintomática extrapiramidal y un deterioro menos marcado durante los primeros años de vida, si bien son necesarios más estudios al respecto (11,13,14).

La presentación clínica descrita anteriormente ofrece un panorama que parecería simplificar clínicamente la aproximación diagnóstica de las fucosidosis, sin embargo los desórdenes de depósito lisosomal (EDL) suelen mostrar un cuadro fenotípico similar, por lo cual en pacientes que manifiesten signos o síntomas que orienten al examinador a sospechar una alteración de este tipo, es necesario realizar una adecuada historia clínica que incluya posibles fenotipos familiares, diagnósticos diferenciales entre la presentación de enfermedades metabólicas congénitas y un estudio bioquímico minucioso (10,14).

Epidemiología

La fucosidosis es una enfermedad de muy baja frecuencia, descrita por primera vez en 1966 por Durand y Cols, quienes analizaron el caso de dos hermanos con retraso psicomotor. A la fecha existen menos de 120 pacientes reportados en la literatura los cuales pueden verse distribuidos en 20 países entre Europa, América del Norte,

América del Sur, Asia y África (vale la pena anotar que en Australia no ha sido reportado ningún caso), sin embargo, la mayoría de los pacientes diagnosticados se encuentran en el sureste de Estados Unidos y en Italia; de acuerdo a la revisión más extensa sobre fucosidosis realizada por Willems y Cols, 1991. Notándose que en el caso del país americano algunos de los afectados son descendientes de los primeros colonos españoles de Nuevo México y Colorado (12), esta descripción de incidencias parece relacionarse con el llamado efecto fundador que se describe en grupos étnicos bien definidos o en poblaciones genéticamente aisladas donde la mayoría de parejas son miembros de la misma comunidad; estos subgrupos se caracterizan por presentar ancestros comunes y por lo tanto varios desordenes genéticos son más frecuentes que en el resto de la población(15), en los casos de enfermedades de depósito lisosomal se ha descrito que en el 95% de pacientes en quienes se han realizados estudios genéticos corresponden a homocigotos para la enfermedad (16).

Otro aspecto importante descrito en el estudio de Willems al realizar la revisión de antecedentes de los 77 pacientes documentados con la enfermedad, es que el 70% (n=54) tenía alguna relación consanguínea, siendo este último un factor de riesgo para la aparición de la entidad, un hallazgo que se observa también en la alta incidencia de la enfermedad en la población italiana y México-italiana de Nuevo México y Colorado (12).

En Colombia se han sido reportados dos casos recientemente, en pacientes de sexo masculino de 9 y 13 años de edad, de familias no relacionadas. Las edades de inicio de la sintomatología fueron 18 meses y 27 meses respectivamente. En los dos casos se pueden identificar algunas de las manifestaciones características de la fucosidosis como la pérdida de capacidades cognitivas, la presencia de angioqueratomas, facies tosca, alteraciones oculares, espasticidad y retracción del tendón de Aquiles bilateral, hipocusia neurosensorial y en la historia clínica se reportan infecciones recurrentes. En estos pacientes, la sospecha diagnóstica de fucosidosis se orientó gracias al análisis de

oligosacáridos en orina, confirmando el diagnóstico con el estudio enzimático y el análisis molecular. Las mutaciones no han sido reportadas anteriormente (17,18)

Diagnóstico

La enfermedad debe sospecharse inicialmente con las manifestaciones clínicas previamente descritas, resaltando entre ellas los rasgos faciales toscos que se presentan en el 79% de los pacientes y el angioqueratoma corporal difuso, descrito en el 34% de los pacientes menores de 10 años, pero el 58% en general (2,12). Ciertamente la presentación inicial puede ser sutil y los signos variables dependiendo de la severidad y el tipo de enfermedad, lo que suele retrasar el diagnóstico, por lo cual éste se realiza mediante pruebas de laboratorio específicas de manera definitiva.

Hallazgos radiográficos: El patrón característico a encontrar es la disostosis múltiple, los huesos largos son más cortos y delgados con eje y metáfisis irregular e hiperosfóptica debido a la inadecuada remodelación. Los huesos ilíacos se ensanchan, el acetábulo se aplanan y el coxis tiene una deformidad valga (ensanchamiento del ángulo formado por el cuello femoral y el eje). El radio distal y el cúbito tienen una angulación anormal e inclinación de la epífisis a nivel distal. Las costillas tienen una característica en “forma de remo”, con un estrechamiento en el despegue de la columna vertebral y una ampliación del extremo distal anterior. El cráneo es grande y deforme debido a la craneosinostosis, con una bóveda craneal engrosada y una “j” anormal o silla turca en forma de bota (11).

Tomografía Axial Computarizada y Resonancia magnética: Señales de regiones hiperintensas en el globo pálido en T1 que se corresponden con hipointensidades en señal T2 este hallazgo junto con el acortamiento en los ganglios basales en MR o sin una anomalía CT correspondiente es evidente en los casos de fucosidosis. La toma de una resonancia más de 5 años después de la inicial mostrará una atrofia progresiva y los ganglios basales sin cambio aparente (11,19).

Estudios Bioquímicos: La detección de patrones anormales de azúcares en orina evidencia la disfunción enzimática al existir en ésta hasta 8 veces más fucosa que en la orina de un paciente normal, sin embargo esta es una prueba de tamizaje no diagnóstica (Excreción Fucosa Afectados (Media): 98 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de Creatinina, Valor Normal: 0,0 - 16,3 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ creatinina), esta Cuantificación puede ser correlacionada con un patrón anormal de oligosacáridos en orina (separación de azúcares por cromatografía), donde se evidencia el patrón de excreción de fucosa (Ver Figura 2).

Los análisis enzimáticos se realizan comúnmente a partir de aislamiento de leucocitos totales a partir de sangre periférica usando como sustrato artificial 4-metilumbelliferil- α -L-Fucopyranoside. Los registros en población control Colombiana muestra un valor normal de actividad enzimática de 40,5 - 180,1 $\text{nmol}/\text{mgProt}/\text{Hora}$ ($n=70$) para α -Fucosidasa, aspecto que contrasta con los valores de actividad residual detectada en individuos afectados que ha sido inferior 0,5 % de controles normales (20,21).

Diagnóstico prenatal

El ensayo enzimático directo de la biopsia de vellosidades coriales es el método más comúnmente utilizado. Se puede evaluar la actividad enzimática en fibroblastos obtenidos por amniocentesis y el drenaje de sangre fetal para el diagnóstico bioquímico temprano y rápido en los casos de hidropesía fetal no inmune detectada por ultrasonido, cuya causa por enfermedad de depósito lisosomal es rara pero importante. Para la determinación del defecto genético causante de la enfermedad y la ubicación del mismo se utilizan técnicas como el Southernblot, Northernblot, PCR y FISH (22,23).

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento totalmente exitoso y específico para tratar esta enfermedad, en el pasado el manejo médico estaba encaminado al cuidado paliativo y tratar algunas complicaciones para intentar brindar una

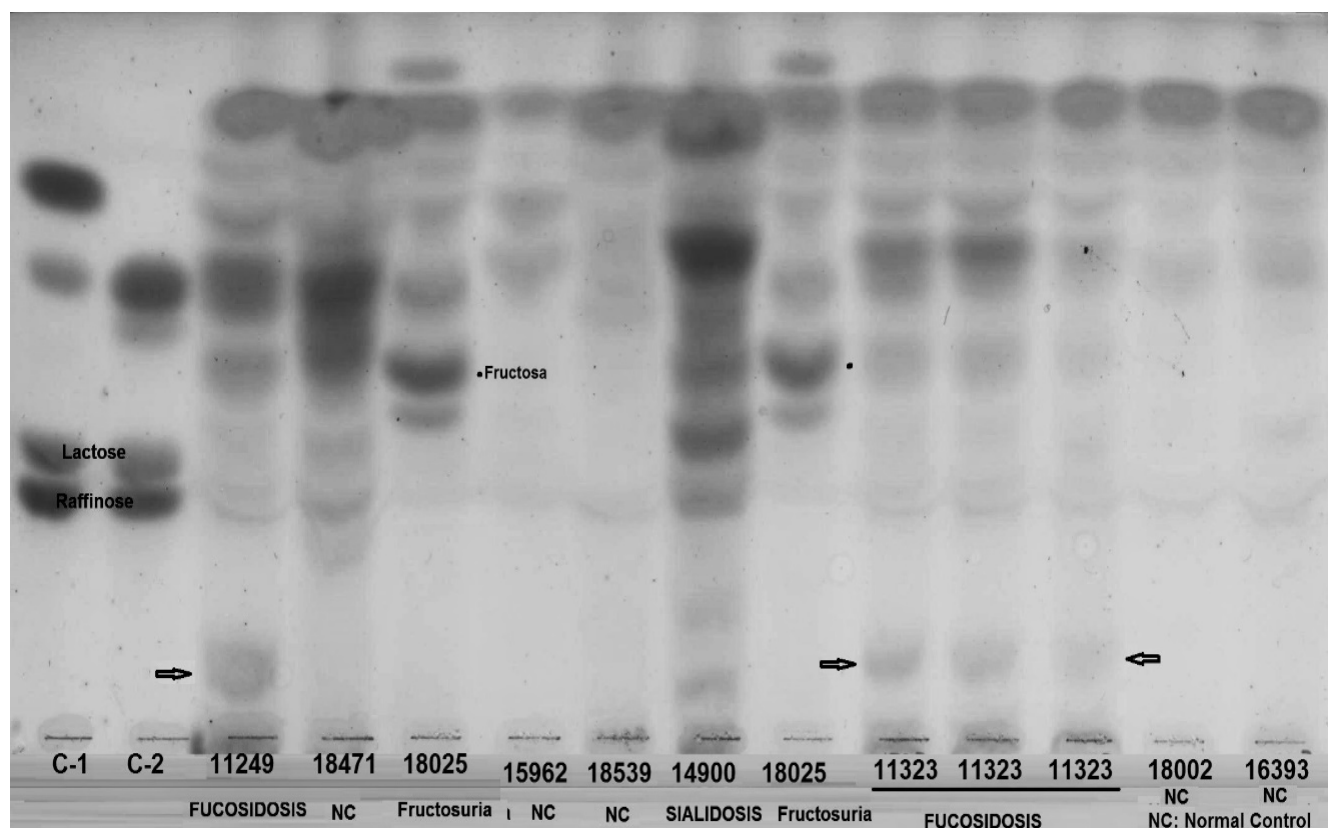


Figura 2. Separación cromatográfica de Oligosacáridos urinarios en capa fina (Soporte: Silica-gel). Se observa los patrones de migración de pacientes con fucosidosis (11249, 11323), que evidencian bandas anormales por debajo de los calibradores de Lactosa y Rafinosa, lo que indica que son glicoconjugados de alto peso molecular. Método Cromatográfico reportado por Humbel, R., & Collart, M. (1975). Oligosaccharides in urine of patients with glycoprotein storage diseases: I. Rapid detection by thin-layer chromatography. *Clinica Chimica Acta*, 60(2), 143-145. Fotografía: Archivo cromatografías, 2013. Cortesía de Alfredo Uribe Ardila Ph.D., Director Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI), Universidad de los Andes.

mejor calidad de vida a los pacientes (24). Entre los intentos para el manejo de esta enfermedad se ha descrito el trasplante de órganos como el injerto de hígado, aplicado a dos hermanos franceses afectados por fucosidosis, que fue descartado debido a que no hubo cambios o mejorías en los pacientes. El trasplante de médula ósea ha sido probado en modelos de fucosidosis en perros, estos estudios han mostrado que, si el procedimiento se realiza en menores de 4 meses de edad en los que los síntomas aun no son notorios, se puede prevenir la progresión de la enfermedad y no ocurre la afección neurológica, sin embargo, el riesgo de morbilidad es alto y la disponibilidad de donantes compatibles es limitado (25,26).

Existen alternativas en desarrollo que se espera puedan cambiar el curso natural de la enfermedad, entre ellas se cuentan la terapia de reemplazo enzimático (administración de enzima recombinante), la terapia génica (reparación del gen), la terapia de Inhibición de síntesis de sustrato (limitar la producción del compuesto en acumulación) o terapia con chaperonas (mejoría estructural de la proteína mutada). Alternativas y enfoques de manejo que dejan entrever que el tratamiento no es sencillo y que independiente de su efectividad, sigue siendo la detección temprana un factor importante en el pronóstico de los individuos afectados (24,25,27,28).

Referencias

1. Durand P, Borrone C, Della G. A new mucopolysaccharide lipidstorage disease. *Lancet*. 1996; 288(7476):1313-14.
2. Gautschi M, Merlini L, Calza A, Hayflick S, Nuoffer J-M et al. Late diagnosis of fucosidosis in a child with progressive fixed dystonia, bilateral pallidal lesions and red spots on the skin. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18(4):516-519.
3. Chalès G, Guggenbuhl P. Mucopolisacaridosis y oligosacaridosis. EMC - Apar Locomot. 2004;37(4):1-8.
4. Resolución Número 02048/ 2015 de 9 Junio, Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. (Boletín oficial del Congreso de Colombia).
5. Galvez J. Identificación de mutaciones nuevas en pacientes Colombianos Con fucosidosis. Memorias XIII Congreso de Genética Humana. Cali, Colombia 2014.
6. Ley no. 1392/2010 de 10 Junio, Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. (Boletín oficial del Congreso de Colombia).
7. Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S. et al. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Medical; 8va edición. 1 de enero de 2001.
8. Michalski JC, Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1455(2-3):69-84.
9. Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoproteins. *Glycobiology*. 2005;15(6):1-15.
10. Santra S, Ramaswami U. Lysosomal disorders. *Paediatr Child Health (Oxford) [Internet]*. Elsevier Ltd; 2011;21(2):76-9.
11. Koji I, Motohiro A, Toshinori N, Takashi M, Hiroko T, Shintaro O. A case of chronic infantile type of fucosidosis: Clinical and magnetic resonance image findings. *Brain Dev*. 2000;22(1):47-9.
12. Willems PJ, Gatti R, Darby JK, Romeo G, Durand P, Dumon JE, et al. Fucosidosis revisited: A review of 77 patients. *Am J Med Genet*. 1991;38(1):111-31.
13. Lin SP, Chang JH, De La Cadena MP, Chang TF, Lee-Chen GJ. Mutation identification and characterization of a Taiwanese patient with fucosidosis. *J Hum Genet*. 2007;52(6):553-6.
14. Akagi M, Inui K, Nishigaki T, Muramatsu T, Kokubu C, Fu L, et al. Mutation analysis of a Japanese patient with fucosidosis. *J Hum Genet*. 1999;44(5):323-6.
15. Mathijssen I, Henneman L, van Eeten-Nijman J, Lakeman P, Ottenheim C, Redeker E, et al. Targeted carrier screening for four recessive disorders: High detection rate within a founder population. *Eur J Med Genet Elsevier Masson SAS*; 2015;58(3):123-8.
16. Kingma S, Bodamer O, Wijburg F. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Elsevier Ltd*; 2015;29(2):145-57.
17. Gálvez M, Rivera C, Prieto J, Uribe A, Fonseca D, Mateus H. Identificación de mutaciones nuevas en pacientes Colombianos Con fucosidosis. Memorias XIII Congreso de Genética Humana. Cali, Colombia 2014.
18. Asociación Colombiana de Genética Humana. Genética médica y dismorfología. Resumen XIII Congreso Colombiano de Genética Humana y VII Congreso Internacional. Colombia. *Latin American Journal of Human Genetics*. Volumen 2 N° 1, 2014.
19. Mamourian AC, Hopkin JR, Chawla S, Poptani H. Characteristic MR spectroscopy in fucosidosis: in vitro investigation. *Pediatr Radiol*. Ago 2010;40(8):1446-9.
20. Lundblad A, Lundsten J, Norden NE, Sjöblad S, Svensson S, Ockerman P-A, et al. Urinary Abnormalities in Fucosidosis. Characterization of a Disaccharide and Two Glycoasparagines. *Eur J Biochem*. Feb 1978;83(2):513-21.
21. Pacheco N, Uribe A. Enzymatic analysis of biomarkers for the monitoring of Gaucher patients in Colombia, Gene. May 2013;521(1):129-35
22. Lake B, Young E, Winchester B. Prenatal Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases. *Brain Pathol*. Ene 1998;8(1):133-49.
23. Groener J, Graaf F, Poorthuis B, Kanhai H. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood. *Prenat Diagn*. Oct 1999;19(10):930-33.

24. Clarke JTR. Recognition and Management of Lysosomal Storage Diseases in Adults. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2009;15(6):126–46.
25. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Semin Immunopathol*. 2004;26(1-2):119–32.
26. Miano M, Lanino E, Gatti R, Morreale G, Fondelli P, Celle ME, et al. Four year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(7):747–51.
27. Bielicki J, Muller V, Fuller M, Hopwood JJ, Anson DS. Recombinant canine alpha-l-fucosidase: expression, purification, and characterization. *Mol Genet Metab*. 2000;69(1):24–32.
28. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: Enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet*. 2007;121(1):1–22.

ÓRGANO VOMERONASAL

Jorge Luciano Villán Gaona ^{1*}, Jennifer Camargo ¹, Elizabeth Contreras M. ¹, Miguel Durán ¹,
Andrés Dussán ¹, Natalia Guerrero ¹, Sebastián Herrera ¹

Resumen

Órgano vomeronasal, también conocido como órgano de Jacobson. Se encuentra localizado en la porción anteroinferior del septo nasal superior a las fosas nasales. Su funcionamiento en humanos no ha sido objeto de gran estudio e investigación, lo que se conoce acerca de este órgano es muy poco, y probablemente basado en hipótesis. No se ha esclarecido con exactitud su estructura, debido a la inconstancia de éste en la mayoría de las personas. Como función principal se le atribuye la percepción de partículas odoríferas que contienen señales correspondientes a la sexualidad, cambios en los estados de humor y también se cree que está involucrado en señales maternas. Algunos científicos creen que en los humanos el órgano vomeronasal no es funcional como en el caso de otros animales; de igual manera se afirma que en humanos adultos no existe conexión entre este órgano y el cerebro. Aun así, hay evidencias que sugieren que el órgano vomeronasal no se termina atrofiando y permanece normalmente funcional durante la vida de una persona. Pero su función en la fisiología humana sigue siendo una incógnita.

Palabras clave: Órgano de Jacobson, feromonas, septo nasal, epitelio olfatorio.

Abstract

Vomer nasal organ, also known as the Jacobson's organ, it is located in the anterior-inferior portion of the nasal septum above the nostrils. Its performance in humans hasn't been the subject of much study and research, what is known about this organ is very little, and is probably based on assumptions. It is not exactly clear its structure due to its fickleness in most people. Main function is attributed to the perception of odor particles that contain signals related to sexuality, changes in mood and is also believed to be involved in maternal signals. Some scientists believe that the vomer nasal organ in humans is not functional as in animals, also states that in adults there is no connection between this organ and brain. Still, there is evidence that suggests that the vomer nasal organ is not completed normally atrophied and remains functional for the life of a person. But its role in human physiology remains unknown.

Keywords: Body Jacobson, pheromones, nasal septum, olfactory epithelium.

¹ Estudiante XII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Jorge Luciano Villán Gaona. villanjorgeluciano@gmail.com.

Dirección: Transversal 3ra. No 49-00. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Introducción

El órgano vomeronasal (OVN) es un órgano quimiorreceptor contenido en una cápsula cartilaginosa separado del epitelio olfativo principal (1) que se encuentra principalmente en animales, razón por la cual es muy poco lo que se habla acerca de su presencia en humanos y su relación con las feromonas. Sin embargo, de acuerdo a resultados recientes se comprobó su existencia y funcionalidad en los humanos, y la existencia de la comunicación feromonal (2).

En los seres humanos existen dos sistemas sensoriales para la transformación de señales químicas externas aéreas en un código bioeléctrico: el olfativo y el vomeronasal, que a su vez son independientes el uno del otro (3); mientras que el primero se encarga de la recepción de señales olfativas, el OVN recibe las señales feromonales y está encargado de actuar como receptor de mensajeros químicos externos que actúan específicamente a nivel de este órgano, las llamadas vomeroferinas (4).

Aunque existe una gran controversia en torno al OVN en humanos, existen algunos pocos experimentos, que han demostrado que es real, tangible y que no es una simple teoría, como lo hizo Korner y sus colaboradores, quienes reportaron un incremento en la concentración de inositoltrifosfato (IP3), al exponer las membranas de los receptores del OVN a concentraciones de afrodísina, una feromona sintética, poniendo en evidencia su funcionalidad (2).

Debido a lo anterior es importante realizar investigaciones sobre cómo este órgano puede influir en los seres humanos, aunque solo se presente en un pequeño porcentaje de la población humana. Además indagar la hipótesis sobre si este es más desarrollado en los niños, en las etapas pre y post natal, ya que su facultad de reconocer su 'autoridad' materna es imprescindible (5).

Así pues, el desarrollo neurológico, psicológico, feromónico e histológico es de gran importancia en este tema para poder crear un análisis completo de la morfología de este

órgano poco conocido en la anatomía humana, y de esta manera realizar un esquema de activación y funcionamiento del mismo, ya sea tanto en humanos como en animales.

Definición

Nuevos estudios indican que el OVN en el adulto humano es un órgano quimiosensible, sexualmente dimórfico (femenino y masculino), con la destreza de traducir señales que modifican ciertas respuestas o conductas anatómicas (6).

Ludvig Jakobson anunció el poco avance del OVN en humanos y señaló que: "El OVN es un órgano sensorial del cual los seres humanos no tienen conciencia" (3).

Historia

Embriología

Debido a la inconstancia del OVN no se sabe con exactitud la ausencia y presencia de este en el periodo prenatal y natal. Algunos estudios muestran su ausencia o involución durante el periodo fetal tardío posnatal.

El esqueleto óseo de la cavidad bucal se desarrolla a partir del primer arco branquial; la cavidad bucal se puede dividir en dos porciones:

- Una porción superior o maxilar destinada al tercio medio de la cara, dando origen finalmente al maxilar superior y al hueso palatino.
- Una porción inferior o mandibular destinada al tercio inferior de la cara, que dará origen a la mandíbula alrededor del extremo ventral del cartílago de Meckel, que en su mayor parte se reabsorbe y se reemplaza por osificación membranosa por tejido mesenquimatoso. De este cartílago saldrán los huesecillos del oído medio (yunque y martillo) y a los ligamentos esfenomandibulares y maleolares (7).

Tabla1. Percepción y caracterización del órgano vomeronasal a través del tiempo (3,6)

AUTOR/AÑO	COMENTARIOS
Rysch 1703	Primer anatomista en descubrir la cavidad vomeronasal. Revela la presencia de un canalibus nasalibus a cada lado de la zona anterior del septum nasal, en el cadáver de un joven
Von Sömmerring 1809	Confirmó observaciones en el cadáver de un adulto
Jacobson 1811-1812	Primer informe del órgano en los mamíferos.
Kolliker 1877	Realizó un estudio detallado en cadáveres de fetos, niños y adultos, acerca de la ubicación que ocupaba la cavidad Vomeronasal en el septum nasal.
Potiquet 1891	Primero en proyectar estas observaciones a adultos vivos, y estimó el largo del conducto que iba de 3 mm a 4 mm.
Ritchie 1944	“El órgano de Jacobson consiste en pares de cuerpos tubulares, vasculares y altamente inervados
Ciges 1977	Existen 2 tipos de epitelio en el OVN: no sensorial y sensorial
Wysocki 1979	En algunos amniotas el órgano de Jacobson está ausente, pero un epitelio sensorial vomeronasal suele estar presente.
Evans 1984	El OVN es una bolsa cerrada alojada en la cavidad nasal y parcial/totalmente cubierta por epitelio sensorial.
Johnson 1985	Observó la presencia del orificio del OVN a ambos lados del septum nasal.
García, Velasco y Cols 1991	Mostraron que el OVN se desarrolla y crece durante la gestación y continúa presente incluso en la vida adulta.
Boehm y Gasser 1993	El OVN es una estructura quimiorreceptora
Doty 200	OVN Estructura tubular rodeada de cartílago.

Del segundo arco branquial sale el cartílago de Reichert, que se forma a partir de las células de la cresta neural, este sufre osificaciones endocondrales para formar el estribo del oído medio, la apófisis estiloides del temporal, ligamento fibroso estilohioideo, astas menores y bordes superiores del hueso hioides (8).

A partir de la quinta semana se empieza a presentar un incremento del tamaño en los procesos maxilares del primer y segundo arco branquial, se forma el cartílago de Meckel y de Reichert se empiezan a presenciar las fositas nasales. Inicia el crecimiento del órgano vomeronasal que alcanzará su máximo punto de desarrollo entre la doceava y catorceava semana.

En la onceava y doceava semana se fusionan todos los cartílagos de la base del cráneo dejando los orificios por donde van a pasar los pares craneales y el sistema venoso, se osifica el ala mayor del esfenoides y empieza el desarrollo endocondral de la base del cráneo. En la treceava semana comienza a formarse la articulación temporomandibular y finalmente en la catorceava semana de gestación se forman los agujeros incisivos y desaparece el órgano vomeronasal abriéndose hacia la mucosa nasal (9).

En Estados Unidos se realizó un estudio a cincuenta fetos y embriones, con edades gestacionales a partir de los 32 días, mediante un microscopio de luz; los resultados arrojan que el primer indicio de la presencia del OVN es un epitelio bilateral ubicado en el área del septum nasal, lo cual llamaron primordio vomeronasal, sin embargo, su localización y desplazamiento durante la embriogénesis es variable. Entre los 37 y 42 días de vida intrauterina se va invaginando formando una estructura tubular, con un epitelio pseudoestratificado perdiendo parte de sus células receptoras y nerviosas (3).

Desde el primer semestre de vida intrauterina se puede presenciar un gran aumento de migración neuronal inmuno-reactiva a la acción de la hormona gonadotrópica (GnRH) en el sector medial de la placa olfatoria. Estas migraciones

se producen a través de la zona del tabique nasal y en dirección al cerebro. Esto permite la comunicación directa entre el OVN y el Sistema Nervioso Central. Sorprendentemente parece ser que las células sexuales nacen también de la nariz en un receptor de feromonas (OVN) (3).

Un defecto a nivel del gen KAL ubicado en el cromosoma X, produce una interrupción en la migración de neuronas desde el OVN al hipotálamo durante el desarrollo fetal produciendo el síndrome de Kallmann, caracterizado principalmente por hipogonadismo hipogonadotrófico y anosmia (10,11).

Estructura del OVN

El OVN es un tubo bilateral, muy parecido a un órgano de carácter membranoso, está localizado por debajo de la mucosa nasal, la cual es adyacente al pericondrio septal (5,12). Generalmente presenta una forma de saco cónico, con un largo de 7 mm y un diámetro de 4 mm, situado en el borde anterior del vómer. Tiene una comunicación con la cavidad nasal a través de un orificio de 1 mm de diámetro, situado a nivel del borde anterior del hueso vómer. Se ubica 8.5 mm por encima del piso de la cavidad nasal y a 24 mm de la fosa nasal. La abertura de esta cavidad, visible como un orificio ubicado en la superficie del septum, tiene un diámetro de 1,1 mm y un conducto interno con un largo aproximado de 3.6 mm (3).

Se confunde con la fosa nasopalatina y con el receso esfenopalatino, sin embargo, algunos sugieren reconocerlo y preservarlo hasta que su función se conozca mejor (13).

Después de los estudios realizados por Jacobson en el siglo XIX, Kölliker y Potiquet detallaron la posición del OVN en los adultos: en la base del tabique nasal, cerca del hueso vómer. Las aberturas de la cavidad son claramente visibles en la endoscopia (Figura 1A) en algunos, pero no todos los individuos.

El examen histológico se encuentra un canal interno de longitud variable, que se extiende hacia atrás y se encuentra cubierto con epitelio ciliar con numerosas glándulas subyacentes (Figura 1B). En comparación con otros mamíferos, la estructura general muestra muchos

signos de regresión: en particular, ausencia de venas o tejidos turgentes capaces de producir el bombeo activo. Con la inyección del medio de contraste, las cavidades pueden ser visualizadas (Figura 1C y 1D), en la base del tabique, sobre el pie de la partición (3,5,12).

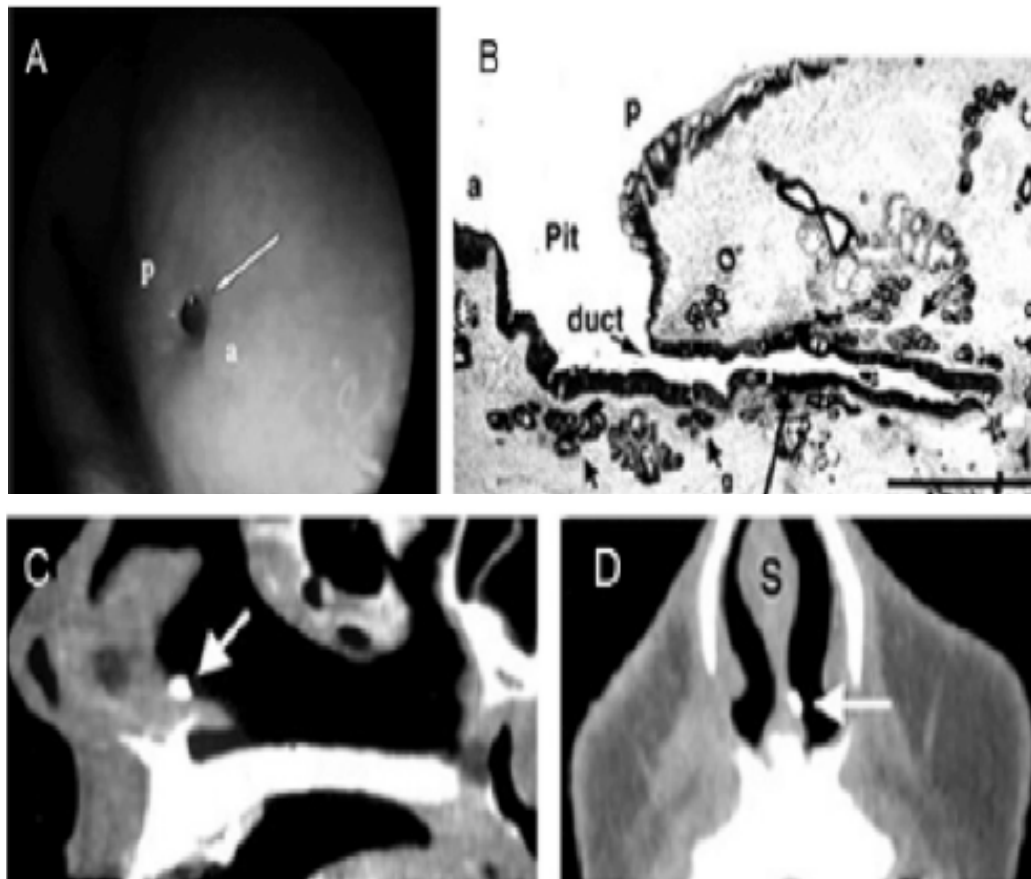


Figura 1. A: Vista endoscópica de la cavidad; P: cavidad posterior; a: cavidad anterior; B: corte transversal histológico de la cavidad vomeronasal, C y D: ubicación del OVN en el TAC. Imagen tomada de (5).

Anatomía descriptiva del OVN

Los estudios de OVN por mucho tiempo fueron olvidados, hasta que en 1991 García-Velasco y sus colaboradores retomaron las investigaciones, estudiaron su desarrollo y crecimiento durante la gestación y su posible continuidad en la vida adulta (9).

Hoy en día se puede observar que los libros de anatomía muestran el lugar donde se ubica el órgano como un sitio tapizado por mucosa lisa, sin observarse ninguna estructura o accidente en la porción anterior de tabique. Pero en textos clásicos muestran su presentación en el tabique nasal (6,9).



Figura 1. Corte sagital del cráneo, donde se señala con un círculo rojo la ubicación del OVN; A: anterior; B: posterior; C: hueso nasal; E: maxilar superior. Foto tomada por los propios autores en el anfiteatro de la Universidad Militar Nueva Granada.

En gran parte de experimentos realizados con autopsias se han encontrado en casi un 70% de los casos, cuerpos con una pequeña hendidura en común en el tabique nasal, siendo esta perteneciente al OVN (20,21). Varios autores lo han descrito así: Kolliker: Su longitud es de 2- 7 mm. Anton: lo enuncia como una estructura ‘tubular’ simétrica en ambos lados del tabique nasal con una longitud de 8,4 mm. Mnagakis: afirmo que la longitud del OVN era de 62 mm. Smitt y colaboradores: Longitud de 3,5 a 11,8 mm. Eliot y colaboradores: 2 a 5 mm, etc (6).

Se puede decir que es importante ampliar información acerca del OVN antes de emitir una conclusión definitiva sobre su estructura exacta, y por ende su función en humanos (6,14).

Función

El rol del OVN en los mamíferos y en especial en el humano ha sido investigado desde 1989. Su investigación se ha basado principalmente en el comportamiento sexual y de desarrollo. Gracias a esto se ha podido identificar una hormona capaz de regular estos procesos.

Se propuso el término feromona para determinar a las hormonas capaces de generar una respuesta específica en otros sujetos de la misma especie. A partir de esto se ha utilizado dicho término para nombrar a casi todas las sustancias, que se encuentran en los fluidos corporales como el sudor y la orina, y que son utilizadas para comunicarse entre sujetos de una misma especie. De esta manera, el sistema utiliza las feromonas como vía de comunicación convirtiéndose en una forma de transmitir información relacionada con los estados sociales, sexuales y de género (1).

La forma en la cual el sistema de feromonas actúa es proporcionando un estímulo a las células sensoriales primarias, que se encuentra en el órgano vomeronasal (OVN), estas células expresan receptores vomeronasales V1RS que se encuentran en el neuroepitelio apical y los V2RS que se encuentran en la parte basal los cuales se proyectan a la porción anterior del bulbo olfatorio accesorio comunicándose con el hipotálamo, núcleos amigdalinos y el sistema límbico, esto influye en la regulación de la fisiología de la reproducción y el comportamiento (15).

El animal más estudiado con respecto al OVN es el ratón. Estos estudios han hecho posible demostrar algunas de las respuestas producto de la acción de las feromonas. Al estudiar la frecuencia de los ciclos menstruales de las hembras, se visualizó una disminución, produciendo casi su detención cuando hay ausencia de un macho.

Dichos ciclos son capaces de reactivarse y volverse a sincronizar, cuando las hembras son expuestas nuevamente a la presencia de ellos. Desde otro punto de vista las hembras que han permanecido siempre durante su vida en compañía de un macho demuestran que el tiempo para llegar al estado de la pubertad es menor que las que no lo han estado.

El término “vomeronasales” ha sido sustituido por “feromonas” para referirse a las sustancias que estimulan el OVN; en los seres humanos se ha identificado una

vomeronefrina denominada PH450 que tras su estimulación produce una respuesta en los niveles plasmáticos de gonadotropinas. En hombres, se da una baja significativa en la producción de los niveles de hormona luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH) ya que la liberación de LH se controla a partir de neuronas GnRH que se ubican en el hipotálamo núcleo preóptico. La producción de estas hormonas se puede ver influenciada por las aferencias sensoriales provenientes del OVN que llegan al hipotálamo (3).

El comportamiento maternal requiere de una integración entre los estímulos externos e internos. Al establecerse el vínculo, la conducta es influenciada por diversas señales sensoriales. La comunicación químico sensorial juegan un importante papel, en los roedores el sentido del olfato fortalece el vínculo de progenitor a hijo, en la madre del roedor, este vínculo se fortalece por los impulsos que llegan de los axones del bulbo olfatorio al núcleo preóptico medial en el hipotálamo (16). Adicionalmente existen gases volátiles que son responsables de la atracción entre el macho y la hembra, por ejemplo, las feromonas las cuales contienen elementos como el dimetilsulfoxido y no volátiles como una proteína de 17 KDa llamada afrosidina. Estos son un medio de transmisión de señales las cuales tienen ventajas como es el alcance a distancia y el poder liberarse de obstáculos, ya que son arrastradas por el aire (17).

Fisiología

Como se mencionó anteriormente, el anatomista Jacobson fue el primero en plantear la función del OVN; ya se conocía de su forma y estructura pero su fisiología aun era un misterio, ya que en su época la aplicación de esta ciencia era marginal, debido a esto los estudios se abandonaron. Posteriormente se retomó la investigación con Ramón y Cajal donde encontró axones provenientes del OVN que llegaban del cerebro.

Y así se realizaron estudios de estos sobre reptiles, pero al parecer no había público interesado en el tema hasta

1977, cuando el doctor Orlando Mora, presentó en un congreso de fisiología, donde por primera vez se habla del OVN como receptor de feromonas en mamíferos.

Los receptores nuestros ubicados en la nariz, son simples células con ciertas prolongaciones que van al exterior para contactar las sustancias odorantes, y también tienen otras prolongaciones que conformaran el bulbo olfatorio, para así continuar con la vía que irá hasta zonas exclusivas del encéfalo.

El funcionamiento de este órgano es conocido y así también se sabe que se ha desarrollado de forma óptima en mamíferos, excepto el ser humano y en los 'Monos del nuevo mundo'.

Desde el punto de vista químico, se encuentran las hormonas, clasificadas como volátiles y no volátiles, las primeras son percibidas por animales mediante el olfato, y las otras las recibe el OVN produciendo cambios en la fisiología.

Con esto también se crearon dos teorías para poder dar a entender la percepción de feromonas no volátiles por los animales que no poseen OVN o nervio de Jacobson. La primera habla de que son percibidas por el olfato y la otra plantea que la desaparición evolutiva del órgano vomeronasal, hizo que algunas de sus células receptoras se quedasen en el olfato (9).

Este órgano tiene un óptimo desarrollo funcional y embriológico en el útero de la madre, pero se ha observado que con el tiempo este regresa o se atrofia; por lo tanto su función en el reconocimiento maternal es indiscutible (al menos en relación a los estudios ya realizados con enfoque a este órgano).

Estudios buscan establecer la función hormonal que pueden llegar a tener los olores en la comunicaciones entre los seres humanos, por ejemplo, se usó compuestos de las axilas de una mujer en la fase folicular

terminal del ciclo menstrual, aplicándolo al labio superior de esta, con esto se estimula la hormona luteinizante (LH), logrando acortar el ciclo menstrual, mientras que si se aplicaba compuesto de la fase ovulatoria se prolonga el ciclo menstrual (5).

Se ha observado en animales (especialmente roedores) que el OVN regula la relación que llevan determinadas especies y sus comportamientos sociales de manada. Hay dos péptidos derivados de la NADH deshidrogenasa que se relacionan con el OVN, estas proteínas están presentes siempre que se produce una agresión entre machos por territorio (18,19).

Las señales químicas de las feromonas son utilizadas por la mayoría de los mamíferos para la comunicación de la misma especie, señales recibidas por el OVN. Como ya se ha hablado, este sistema ha sido desarrollado en el embrión, y con este desarrollo se anticipan cambios específicos del sistema olfativo principal.

Durante el desarrollo embrionario de los nervios vomeronasales, se empieza a organizar toda la maquinaria necesaria para la detección de hormonas de este órgano, la cual se da por los receptores del OVN, son dos subgrupos, el V1R y el V2R, estos se subdividen en pequeños grupos de neuronas sensoriales vomeronasales, las cuales no alcanzan su maduración sin el desarrollo de la neuronas del bulbo olfatorio accesorio (20).

De varios experimentos y de sus resultados derivados en la piel, se pudo observar que las llamadas “feromonas” crean ciertas respuestas de dimorfismo sexual por la actividad eléctrica que mostró el OVN, también se veían cambios autonómicos y neuroendocrinos, y muchos comportamientos normales se veían afectados; pero estos experimentos son realizados por pocos grupos y a veces por los mismos, así que no se pueden hacer especulaciones o dar verdades absolutas sobre la función del OVN y más en la fisiología adulta (5).

Varias conclusiones ya se han obtenido para poder decir que el OVN no tiene el mecanismo necesario para las transducción de una señal inicial; esto por estudios de evolución hechos en primates, genes y pseudogenes codificados a través del tiempo y en experimentos, lo que dificulta llevar un estudio conciso de este tema (21).

Histología

La fosa vomeronasal está parcialmente recubierta por un epitelio, el cual contiene neuronas receptoras bipolares que cumplen una función sensorial, así como las del epitelio del sistema olfatorio central. Poseen una membrana apical, la cual está provista de microvellosidades, hecho que lo diferencia del epitelio olfatorio (3). Este es un órgano quimiorreceptor tubular que detecta las feromonas en el ambiente. Está delimitado en su pared cóncava por un neuroepitelio quimiorreceptor sensitivo, y en su pared opuesta está demarcada por un epitelio pseudoestratificado sin receptores (10).

Existe un tipo inusual de células halladas en la pared medial del OVN humano, las células claras o células con microvellosidades, estas tienen una superficie apical con microvellosidades cortas y una superficie basal que se estrecha y se parece a un axón, alcanzando la membrana basal. Numerosas fibras nerviosas amielínicas han sido reportadas en la lámina propia que rodea al OVN humano, y las hipótesis que se tienen es que estas fibras participan en la comunicación de señales del OVN al SNC (22).

El epitelio del OVN humano posee las siguientes características: Células neurorreceptoras con núcleo grande y redondeado, células sustentaculares, diferenciación medial a lateral del epitelio del OVN, cubierto por un cartílago vomeronasal y una red de nervios amielínicos en la base del epitelio. La presencia de parches de cilios discontinuos en la cara apical del epitelio se diferencia del OVN de cualquier otro mamífero (23).

Conclusiones

Se puede decir que es esencial obtener mayor información acerca del OVN antes de emitir una conclusión definitiva sobre su estructura exacta, y por ende su función en humanos. El OVN no tiene el mecanismo necesario para la transducción de una señal inicial; esto revelado por estudios de evolución hecho en primates, genes y pseudogenes codificados a través del tiempo y en experimentos, lo que dificulta llevar un estudio conciso de este tema. Si la función del OVN en animales y humanos es real, es todavía un misterio.

Referencias

1. Keverne E. *The Vomeronasal Organ*. Science 22. 1999;286(5440):716-720.
2. Guevara R. ¿Cuál es el papel de las feromonas en la conducta sexual humana? Rev. Fac. Med. UNAM. 2004;47(1):16-20.
3. Naser A, Fullà J, Veras A, Nazar R. *El órgano vomeronasal humano*. Revista de Otorrinolaringología y Cirugía De Cabeza y Cuello. 2008;68:199-204.
4. Monti-block L, Berliner D. *Rinología. Estructura y función del sistema vomeronasal humano*. Capítulo 25.
5. Trotier D. *Vomeronasal organ and human pheromones*. Elsevier, European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases. 2011;128(4):184-90.
6. Berdaguer M, F.L. Zeller. *Sistema vomeronasal: descripción anatómica y frecuencia en humanos*. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon. 2007;38(2):55-58.
7. Lagraña, R. Terraes, A., Lagraña, G., Caceres, C. *Primer arco branquial: anatomía del desarrollo oseo de la boca en fetos*. Universidad nacional del Nordeste, comunicación científica y tecnología. 2004.
8. Larsen, W. *Embriología Humana*.. Edición en España. Editorial Elsevier España. 2003. pp. 336.
9. Borgarelli M. *Aporte para el conocimiento anatómico-funcional del órgano vomeronasal humano y su probable relación con la conducta socio-sexual*. Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. 2007;14(1):5-48.
10. Núñez C, Genovese P, Bielli, A. *Androgen receptor distribution, PAS and Alcian Blue reaction in the vomeronasal organ and the nasal septum mucosa of the developing male rat*. Int. J. Morphol. 2007;25(3):579-585.
11. Jubiz, W, Cruz E. *El síndrome de Kallman: A propósito de un caso*. Red de revistas científicas de América latina y el Caribe, España y Portugal. 2006;37(4): 315-318.
12. Zosel E, Smith MM, Smith TL, Castillo M. *Enlarged vomeronasal organ in a child: imaging findings*. Clin Imaging. 2004;28(5):356-359.
13. Takami S. *Recent progress in the Neurobiology of the Vomeronasal Organ*. Microscopy Research and Technique. 2002;8(3):228-250.
14. Morales A, Diaz V. *El Órgano Vomeronasal Humano: Mito o Realidad*. Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores". 2007;21(1):11-14.
15. Matsuoka M, Toshiya O, Yoshida M, Ikaib A. *A comparative immunocytochemical study of development and regeneration of chemosensory neurons in the rat vomeronasal system*. Brain research. 2002;946(1):52-63.
16. Cruz R. *Role of the vomeronasal input in maternal behavior*. Psychoneuroendocrinology. 1998; 23(8):905-926.
17. Breer H, Fleischer, Strotmann J. *The sense of smell: multiple olfactory subsystems*. Cellular and molecular life science. 2006;63(13):1465-1475.
18. Chamero P, Katsoulidou V, Hendrix P, Bufe B, Roberts R, Hiroaki M, et al. *Protein Gao is essential for vomeronasal function and aggressive behavior in mice*. PNAS. 2011;108(31):12898-12903.
19. Salazar I, Sánchez P, Quinteiro N, Prieto D. *Anatomical, immunohistochemical and physiological characteristics of vomeronasal vessels in cows and their possible role in vomeronasal reception*. Journal of anatomy. 2008;212(5):686-696.
20. Muramoto K, Hagino K, Tonosaki K, Kaba H. *Accessory olfactory bulb neurons are required for maintenance but not induction of V2R vomeronasal receptor gene expression in vivo*. Neuroscience letters. 2011;500(1):6-9.
21. Mimi H, Matinez A. *Structure and function of the*

- vomeronasal system: an update*. Progress in neurobiology.2003;70(3):245-318.
22. Glenn J, Greene, Howard M. Kipen. *The Vomeronasal Organ and Chemical Sensitivity: A Hypothesis*. Environ Health Perspect. 2002;110(4):655–661.
23. Kunwar P, Bhatnagar y Smith T. *The human vomeronasal organ. III. Postnatal development from infancy to the ninth decade*. Journal of anatomy.2001;199(3): 289-302.

SITUACION ACTUAL DE LEISHMANIASIS EN COLOMBIA CON UN ENFOQUE EN SU MANIFESTACIÓN VISCERAL

Alejandra Roa¹, Juan David Infante Montoya^{1*}, Lina Triana¹, Alejandra MENDIENTA¹,
Natalia Alejandra Cardozo Gomez¹, Julio Cesar Giraldo²

Resumen

La leishmaniasis es una enfermedad de gran impacto en salud pública por ser causa de numerosas muertes cada año a nivel mundial; afectando la piel, las mucosas o las vísceras, involucrando principalmente a la población infantil asociada a inmunosupresión, desnutrición y condiciones de vida desfavorables llegando a ser mortal si no se recibe tratamiento oportuno. En Colombia existen varios focos de transmisión del parásito tanto en el norte del país, la región andina y la amazonía, los cuales se relacionan con factores como las condiciones de vivienda desfavorables y su ubicación que cada vez buscan asentarse en los nichos ecológicos del vector, lo que favorece la transmisión domiciliar y peridomiciliar de la leishmaniasis, jugando un papel importante los animales domésticos como los caninos. En la presente revisión se hace alusión a los reportes epidemiológicos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública- SIVIGILA, más recientes para el territorio Colombiano comprendiendo el periodo, 2012 hasta la semana 18 del año 2016 de la leishmaniasis en su formas clínicas cutánea, mucocutánea y visceral.

Palabras Claves: leishmaniasis, *Lutzomyia* spp., reporte, focos de transmisión.

CURRENT SITUATION IN COLOMBIA WITH LEISHMANIASIS FOCUS ON YOUR GUT DEMONSTRATION

Abstract

Leishmaniasis is a disease of major public health impact cause numerous deaths each year worldwide; affecting the skin, mucous membranes or viscera, mainly involving the child population associated with immunosuppression, malnutrition and unfavorable living conditions becoming fatal if appropriate treatment is not received. In Colombia there are several sources of transmission of the parasite both in the north, the Andes and the Amazon, which are related to factors such as unfavorable conditions of housing and its location are increasingly looking to settle in the ecological niches of the vector, which favors the home and peridomiciliary transmission of leishmaniasis, playing an important role pets like canines. In this review epidemiological reports referring to the National Health Surveillance System published SIVIGILA, most recent to the Colombian territory is understanding the period, 2012 to week 18 of 2016 of cutaneous leishmaniasis in its clinical forms, mucocutaneous and visceral.

Keywords: leishmaniasis, *Lutzomyia* spp., report, transmission foci

Estudiantes de la Facultad de Medicina, V semestre. Universidad Militar Nueva Granada.2 MSc, Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Juan David Infante, u0401703@unimilitar.edu.co.

Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

Introducción

La leishmaniasis es una antroponosis de amplia distribución a nivel mundial, causada por el parásito de género *Leishmania* spp., el cual es transmitido por la picadura de insectos hembra (flebotómíneos) del género *Lutzomyia* spp., para el nuevo mundo y *Phlebotomus* spp., para el viejo mundo (1).

Se considera un problema creciente en salud pública, dado al cambio en patrones epidemiológicos asociándose a las malas condiciones de vivienda, la falta de recursos, la malnutrición y la debilidad del sistema inmune, además del proceso de domiciliación del vector y la urbanización del ciclo de transmisión, donde las viviendas humanas se acercan cada vez más a su nicho selvático y facilitan su interacción con un mayor número de personas y animales domésticos, incrementando el riesgo de afectación en todo el grupo

familiar (2,3). Esta zoonosis se caracteriza por lesiones infecciosas que afectan la piel, las mucosas y las vísceras; presentaciones clínicas que varían de acuerdo con la especie del parásito, vector y región geográfica; en Colombia las especies relevantes son *Leishmania chagasi*., *L. mexicana*., *L. amazonensis*., *L. guayanensis*., *L. panamensis* y *L. braziliensis* (4).

Las especies de *Flebótomos*., tienen una amplia distribución en los diversos ecosistemas colombianos, el 76% de los datos se relacionan con ecosistemas transformados de los cuales el 59% son áreas rurales las que cuentan con un bajo porcentaje de su cobertura original, el 23% se mezclan con micronichos agrícolas y 7% relacionados con la caficultura (5). Esta modificación del paisaje junto con la invasión por personas y animales domésticos que actúan como reservorios muestra una fuerte correlación con la prevalencia de leishmaniasis en dichos lugares (6,7).

Tabla 1. Distribución de casos confirmados de Leishmaniasis por departamento de procedencia. Colombia, 2012. Sivegila, 2012. Instituto Nacional de Salud

ET de procedencia	Cutanea	Mucosa	Visceral	Total	Frecuencia relativa
Region Andina	9-2012	0-26	1-7	9-2038	0.09%-20.78%
Region pacifica	139-590	2-12	0	241-594	2.46%-6.06%
Region caribe	4-478	0-7	1	4-485	0.04%-4.95%
Region orinoquia	11-1307	0-32	0	11-1339	0.11%-13.65%
Region amazonia	26-588	0-16	0	28-609	0.29%-6.21%
Exterior	22	0	0	22	0.22%
Sin dato	16	2	0	18	0.18%
Total	9595	202	9	9806	100%

Frecuencia anual de Leishmaniasis en Colombia comprendido entre 2012 y 2016 Semana epidemiológica 18.

Periodo 2012

Se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública-Sivegila 9.806 casos de leishmaniasis de los cuales 9.595 (97,8%) fueron de la forma cutánea, 202 (2,1%)

mucocutánea y 9 (0.1%) confirmados para visceral, en la tabla 1 se presenta la distribución de casos confirmados de leishmaniasis por departamento para el periodo 2012. Del total de las notificaciones para leishmaniasis cutánea; el grupo etáreo de mayor manifestación fue el de 15 a 44 años, con 7.713 reportes para un 80,4%, y el de menor afección, los menores a un año, con 39 casos (0,4%) (6).

Tabla 2. Distribución de casos confirmados de Leishmaniasis por departamento de procedencia, Colombia, 2013. Sivigila, 2013. Instituto Nacional de Salud

ET de procedencia	Cutánea	Mucosa	Visceral	Total casos	Frecuencia relativa
Región Andina	5-2231	0-25	0-1	5-2256	0.1%-23.9%
Región Pacífica	138-693	1-11	0	139-704	1.5%-7.5%
Región Caribe	6-361	0-4	0-5	6-368	0.1%-3.9%
Región Orinoquia	10-996	0-23	0	10-1019	0.1%-10.8%
Región Amazonía	15-625	1-20	0	16-420	0.2%-4.5%
Desconocido	26	4	0	30	0.3%
Exterior	26	0	0	26	0.3%
Total	9268	141	13	9422	100%

Periodo 2013

Se notificó al Sivigila 9.425 hallazgos de leishmaniasis, de los cuales 9.268 (98,3%) fueron de la forma cutánea, 141 (1,5%) casos de la forma mucocutánea, y 16 (0,2%) visceral (13 confirmados y 3 probables), en la tabla 2 se presenta la distribución de casos confirmados de leishmaniasis por departamento para el periodo 2013.

La distribución etárea presentada comprende un intervalo de un mes a 95 años, con una media de 26, siendo la población joven de mayor exposición por su ocupación en zonas rurales, a la picadura del vector. Del total de afecciones por leishmaniasis cutánea, el rango de edad más involucrado fue de 20 a 24 años y el menor a uno (7).

Tabla 3. Distribución de casos de Leishmaniasis por forma clínica, Colombia 2014. Sivigila, Instituto Nacional de Salud. Colombia 2014

ET de procedencia	Cutánea	Mucosa	Visceral	Total	Frecuencia relativa
Región Andina	6-2490	0-26	0-1	6-2516	0.1%-24.3%
Región Pacífica	115-526	2-3	0	117-529	1.1%-5.1%
Región Caribe	7-455	0-7	0-10	7-467	0.1%-4.5%
Región Orinoquia	8-1056	0-22	0	10-1078	0.1%-10.4%
Región Amazonia	15-533	0-9	0	15-542	0.1%-5.2%
Desconocido	26	2	1	29	0.3%
Exterior	12	1	0	13	0.1%
Total	10195	139	25	10358	100%

Periodo 2014

Se notificó al Sivigila 10.358 casos distribuidos así: 10.195 (98,4%), de leishmaniasis cutánea, 139 (1,3%) de la forma mucocutánea y 24 (0,2%) confirmados de visceral, en la tabla 3 se presenta la distribución de casos de leishmaniasis por forma clínica en Colombia para el periodo 2014. El mayor reporte fue para el género masculino, entre 20 y 24 (25%) años de edad; para la manifestación cutánea y

mucocutánea de 25 a 29 (20 %) años y visceral menores de cuatro años (88 %). La mayor frecuencia estuvo asociada a pacientes que pertenecen al régimen subsidiado de las áreas rurales, la población joven presentó la mayor frecuencia por la elevada exposición a la picadura del vector en el desarrollo de actividades agrícolas en las áreas endémicas y de influencia del parásito. Es de resaltar que el 37% de los eventos de leishmaniasis visceral se presentaron en población indígena infantil (8).

Tabla 4. Distribución de casos confirmados de Leishmaniasis por forma clínica, Colombia 2015. Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia, 2015.

ET de procedencia	Cutánea	Mucosa	Visceral	Total	Frecuencia relativa
Región Andina	26-1575	1-22	0	27-1597	0.3%-20.2%
Región Pacífica	85-494	1-6	0	87-500	1.1%-6.3%
Región Caribe	3-273	0-4	0-10	3-287	0.1%-3.6%
Región Orinoquia	7-1014	0-13	0	7-1027	0.1%-13%
Región Amazonia	27-349	0-13	0	28-362	0.3%-4.5%
Desconocido	21	1	0	22	0.2%
Exterior	15	0	0	15	0.1%
Total	7777	108	15	7900	100%

Periodo 2015

Se notificó al Sivigila 7.900 casos confirmados de leishmaniasis los que se distribuyeron de la siguiente manera: 7.777 (98,4%) de presentación cutánea, 108 (1,4%) de mucocutánea y 15 (0,2%) de visceral, en la tabla 4 se presenta la distribución de casos confirmados de Leishmaniasis por forma clínica periodo 2015. Las manifestaciones cutánea y mucocutánea fueron más prevalentes en el género masculino, el grupo etáreo predominante de 20 a 24 años,

con mayor frecuencia en pacientes que pertenecen al régimen subsidiado, seguido del denominado, de excepción de áreas rurales, de igual manera, qué en los periodos anteriores la población de mayor afección fue la población joven, por su exposición a la picadura del vector por realizar actividades de índole laboral, en áreas zoonóticas y de influencia del parásito. Para leishmaniasis visceral los hallazgos, se concentraron en pacientes menores a cuatro años (93,3%), quienes en todos los casos difirieron en el tipo de aseguramiento al régimen subsidiado (9).

Tabla 5. Casos notificados de Leishmaniasis por entidad territorial de procedencia, Colombia, semanas epidemiológicas 01-18, 2016. Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia, 2016.

ET de procedencia	Cutánea	Mucosa	Visceral	Total	Frecuencia relativa
Región Andina	3-659	0-3	0-2	5-661	0.2%-23.9%
Región Pacífica	13-125	0-2	0	13-127	0.5%-4.6%
Región Caribe	2-85	0	0-11	2-96	0.1%-3.5%
Región Orinoquia	1-167	0-6	0-1	4-173	0.1%-6.2%
Región Amazonia	2-79	0-2	0	2-80	0.1%-2.9%
Desconocido	7	0	0	7	0.3%
Exterior	-	-	-	-	-
Total	2723	22	21	2766	100%

Periodo 2016

Hasta la semana epidemiológica 18 de 2016, fueron notificados al Sivigila 2.766 hallazgos de leishmaniasis en todas las formas clínicas; siendo 2.723 confirmados para cutánea, 22 de la forma mucocutánea y 21 de visceral (11 probables y 10 confirmados), en la tabla 5 se presenta el número de casos notificados de Leishmaniasis por entidad territorial de procedencia, en Colombia, hasta la semana epidemiológica 18. Para leishmaniasis cutánea el 74,7% de los reportes, se registró en el género masculino, siendo el 29,4% perteneciente al régimen de excepción y el 57,8% al subsidiado. El 20,4% de los registros, en pacientes entre 20 y 24 años de edad; y cabe resaltar que el 4,1% y el 3,2% de las tres manifestaciones clínicas, se notificaron para las etnias indígena y afrocolombiana respectivamente. La condición visceral se presentó en el 76,1% de los menores a cinco años de edad, de los cuales el 52,4% corresponde al género masculino y de estos el 85,7% refieren afiliación en el régimen subsidiado (10).

Leishmaniasis visceral en Colombia y su impacto en la salud pública infantil

De acuerdo a las cifras estadísticas, la prevalencia de esta parasitosis aún sigue siendo alta a pesar de las medidas que se han implementado para su control; si bien la leishmaniasis puede afectar tanto a hombres como mujeres, la mayor incidencia de esta zoonosis se asoció al sexo masculino por una mayor exposición laboral, sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento relativo en el género femenino y población infantil, debido a la transmisión peridoméstica de la enfermedad y la urbanización de la misma especialmente de la forma visceral (11).

La presentación visceral ha tomado importancia por su asociación con los menores de 15 años bajo condiciones de susceptibilidad como déficits socioeconómicos, malas condiciones de vivienda, deficiencias de saneamiento que promueven la reproducción y cría de los vectores; sumado a un estado nutricional deficiente que aumentan el riesgo de que progrese la enfermedad (12).

La leishmaniasis visceral tiene dos focos de transmisión en Colombia; el de mayor importancia se encuentra al norte del país, en los departamentos de Bolívar, Sucre y Córdoba; el segundo en el Valle del Río Magdalena (Cundinamarca, Tolima y Huila), reportándose focos que corresponden a la distribución de *Lutzomyia longipalpis* y *Lut. evansi* y donde existe principalmente una afección en la población infantil, cuya letalidad alcanza hasta un 95% cuando no es tratada a tiempo (5); desde el año 2012 al año 2014 se han notificado 106 casos confirmados procedentes de estos departamentos; el 58% se concentran en los municipios de Ovejas, El Carmen de Bolívar, Neiva, San Andrés de Sotavento y Tuchin (13) (Figura 1).

En un estudio realizado por Romero y colaboradores en el 2009 en búsqueda de casos de leishmaniasis visceral zoonótica en población infantil indígena y canina colombiana, se reportó seroreactividad del 31,5% en los caninos evaluados que convivían en las viviendas con infantes indígenas de diferentes edades del municipio de Coyaima, Tolima (14).

De igual manera en un trabajo realizado por Zambrano y colaboradores en el 2015, se reportaron seis casos positivos para leishmaniasis visceral de infantes de procedencia urbana en la ciudad de Neiva, cuyos síntomas clínicos fueron abdomen doloroso a la palpación con hepato-esplenomegalia, adenopatías cervicales no dolorosas, fiebre,

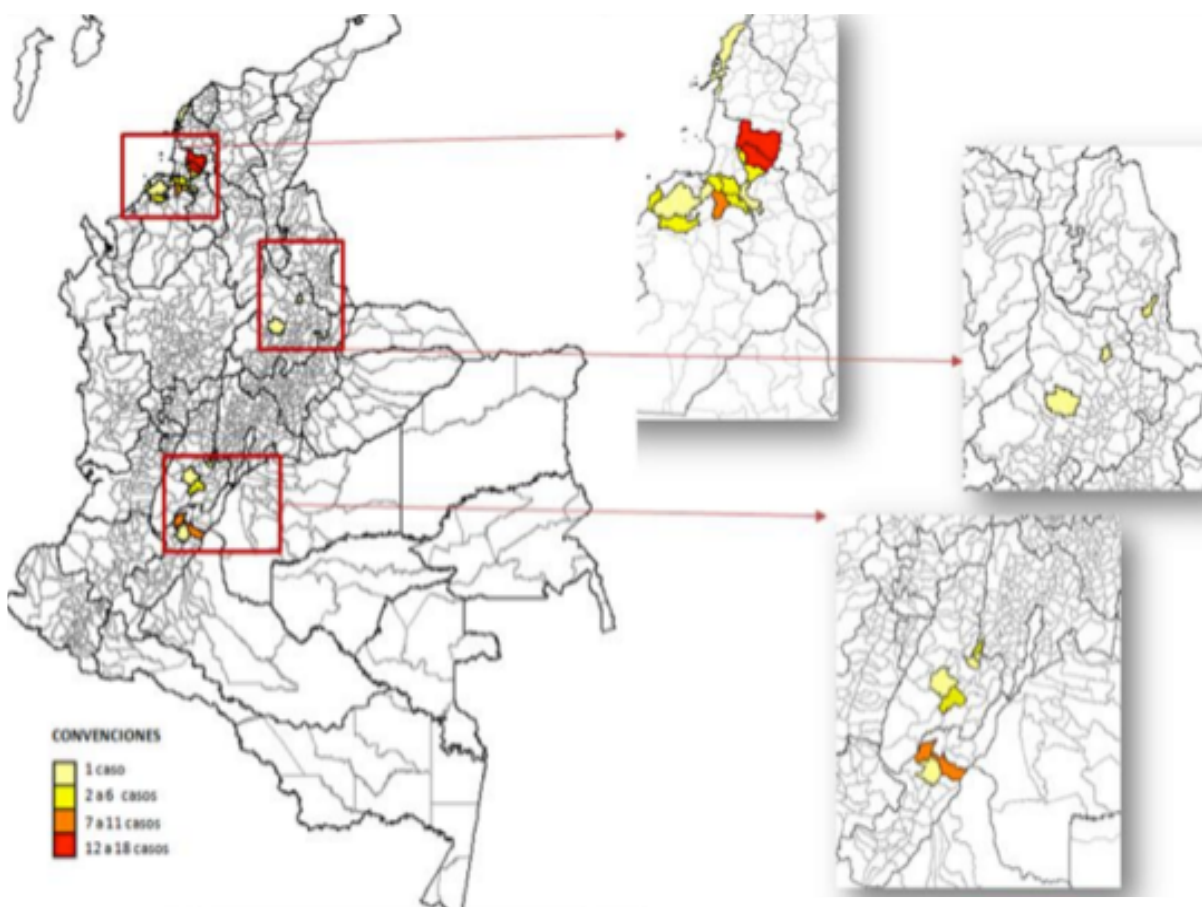


Figura 1. Distribución geográfica de casos confirmados para *L. visceral*. Colombia, 2008-2012.

Fuente: Sivigila. Grupo ETV, INS

diarrea, desnutrición; y cuyo diagnóstico fue confirmado por observación de amastigotes en aspirado de médula ósea. Además el estudio de reservorios domésticos caninos reportó una seroprevalencia global del 6,1% (15).

En este contexto se ha demostrado que los caninos domésticos son las especies más importantes en la epidemiología de la enfermedad ya que son reservorios en el ciclo de transmisión de *Leishmania infantum* (*chagasi*), uno de los organismos causantes de la leishmaniasis visceral humana (16,17,18). Ante esto se ha planteado la protección de infección para caninos no infectados, sin embargo se trata de estrategias costosas y poco asequibles para este grupo poblacional como el uso de collares impregnados con insecticidas de acción residual o una vacuna para caninos, como la aprobada en otros países como Brasil (19).

Otros de los factores determinantes en el establecimiento de la enfermedad y que incrementan las cifras epidemiológicas a nivel nacional, son las condiciones de vivienda, ya que han sido asociada a zonas de pobreza y estructuras en las cuales es fácil el acceso de los vectores al interior de las mismas (20). En un estudio realizado por Cortés y Fernández en el 2008, detectaron en el intradomicilio y peridomicilio la presencia de cinco especies de vectores, reportando el de mayor abundancia *Lut. evansi*., en un 39,7% en un foco urbano de leishmaniasis visceral en el Carmen de Bolívar, Bolívar; demostrando con esto zonas de convivencia entre el parásito, vector y actividades humanas de importancia epidemiológica por el riesgo de transmisión domiciliaria o peridomiciliaria (21,22).

Lo anterior ha sido confirmado con el hallazgo de *Lut. evansi* en el domicilio y peridomicilio en barrios aledaños en la ciudad de Cartagena; dicha especie ha sido incriminada como vector de leishmaniasis visceral en la costa Caribe colombiana, departamentos de Sucre, Bolívar y en Venezuela en épocas de estación húmeda cuando hay disminución de las poblaciones de *Lut. longipalpis* registrándose como vector de *L. infantum* (23,24,25). De acuerdo con esto, Zambrano y colaboradores reportaron

recientemente el caso de una niña de un año de edad que presentó síntomas de hepato-esplenomegalia con pruebas serológicas positivas para leishmaniasis visceral, asociándose a reservorios caninos positivos por métodos de Inmuno Fluorescencia Indirecta - IFI (26).

En cuanto a la región amazónica la leishmaniasis visceral se presenta de manera esporádica y en su mayoría en ambientes rurales y selváticos, aunque se han reportado algunos casos en áreas periurbanas de Leticia; esto puede ser atribuible a la falta de acceso al sistema de salud, a las dificultades de desplazamiento y a las concepciones culturales que se tienen acerca de la enfermedad y su tratamiento (27).

La leishmaniasis visceral presenta una susceptibilidad en adultos baja, siendo el mayor grupo afectado los niños menores de dos años con características de inmunosupresión, desnutrición y condiciones de vida que se convierten en factores de riesgo; en contraste con los casos de leishmaniasis visceral según el boletín epidemiológico del 12 de septiembre del 2012 (28) se ha encontrado mayor afectación por la forma cutánea en los departamentos del Vaupés y Guaviare, que tienen incidencias acumuladas superiores a 500 por 100.000 habitantes, donde los principales vectores según un estudio realizado por Cabrera en 2009, corresponden a un total de 37 especies de *Lutzomyia* spp., de los cuales *Lut. hirsuta*, *Lut. yuilli*, *Lut. Davisi*, *Lut. Carrerai*, *Lut. antunesi*, *Lut. flaviscutellata* y *Lut. olmeca bicolor*, por su abundancia en el área de estudio, antecedentes vectoriales y antropofilia impulsada principalmente por la deforestación en dichas zonas, son los principales implicados en la transmisión de la forma cutánea. Los departamentos del Meta, Vichada, Antioquía, Caldas, Guainía, Putumayo y Santander tienen incidencias acumuladas por encima de la media departamental que fue de 124,7 casos por 100.000 habitantes (28).

Finalmente se puede destacar la relación directa entre la adquisición de leishmaniasis visceral y la presencia del

vector, determinado por la temperatura consistente principalmente en los patrones de actividad nocturnos y comportamiento de picadura y ha sido reportado el efecto opuesto durante los meses de mayor precipitación, específicamente septiembre y abril cuando disminuyen estas, lo que podría estar relacionado con la actividad fisiológica reducida de larvas de cuarto estadio o efectos mecánicos en los sitios de reproducción larval (29,30).

Conclusiones

Las zonas que reportan mayor prevalencia de Leishmaniasis en Colombia, coinciden con ecosistemas que han sido transformados a través de la urbanización y la agricultura; así mismo estas áreas se relacionan con mayor número y diversidad de vectores.

Por lo anteriormente expuesto, esta parasitosis tuvo un aumento en el número total de casos desde el 2012 hasta el 2014 en el territorio, particularmente de la forma cutánea y visceral en la población que reside en áreas endémicas donde coexisten las condiciones para la transmisión de la misma. La forma mucocutánea fue la única que tuvo una disminución constante en su incidencia desde el 2012 hasta el 2015. A partir del 2015 se presentó una disminución notable de casos reportados por Leishmaniasis.

La leishmaniasis visceral es la forma clínica que afecta principalmente a la población infantil y puede ser fatal si no se administra un tratamiento oportuno; frente a esta problemática las entidades de salud han propuesto diferentes estrategias que permiten identificar factores de riesgo y reservorios involucrados en focos endémicos con el fin de llevar a cabo acciones de prevención y control.

Referencias

1. Botero D. Parasitosis humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas. Quinta Edición. Medellín. 2002.p.315.
2. Zambrano P (Equipo E. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública [Internet]. Instituto Nacional de Salud.2014.p.1–29. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Leishmaniasis .pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Leishmaniasis.pdf)
3. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Pequeñas picaduras grandes amenazas. 2014. Disponible en: <http://www.paho.org/world-health-day-2014/wp-content/uploads/2014/02/Leishmaniasis-esp.pdf>. Consultado 17 de mayo de 2016.
4. Hoyos-lópez R, Bolaños R, Contreras-gutierrez M, Carrero-sarmiento D. Phlebotomine sandflies (Diptera : Psychodidae) in a sub-Andean forest from the Norte de Santander , Colombia. J Vector Borne Dis [Internet]. 2016;53:70–6. Available from: <http://www.nimr.org.in/assets/531070.pdf>
5. Sotelo MSA, Oviedo OPF, Barraza OC. Cartagena : nuevo foco de leishmaniasis visceral urbana en Colombia. Rev Cienc en Desarro [Internet]. 2016;7(1):83–91. Available from: http://revistas.uptc.edu.co/revistas/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/view/4234/3665
6. Gómez Romero SE. Informe del evento leishmaniasis hasta XXIII periodo epidemiológico del año 2012 [Internet]. Instituto Nacional de Salud. 2012. p. 1–27. Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiológico/LEISHMANIASIS 2012.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiologico/LEISHMANIASIS%202012.pdf)
7. Romero SG. Informe final leishmaniasis , 2013 [Internet]. Boletín del Instituto Nacional de Salud. 2013. p. 1–24. Available from: [http://www.ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe de Evento Epidemiológico/LEISHMANIASIS 2013.pdf](http://www.ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiologico/LEISHMANIASIS%202013.pdf)
8. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal Sivigila. Número 51, Bogotá (14 dic. al 20 dic.) [Internet]. Instituto Nacional de Salud. 2014. p. 1–44. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiológico/2014 Boletín epidemiológico semana 51.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2051.pdf)
9. Ospina M, Mancel E, Pacheco O, Quijada H. Boletín Epidemiológico Semanal Sivigila. Número 52, Bogotá (27 dic al 02 ene.) [Internet]. Instituto Nacional de Salud. 2015. p. 1–72. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiológico/2015 Boletín epidemiológico semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2052.pdf)
10. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal Sivigila. Número 18, Bogotá (01 may. al 07

- may.) [Internet]. Instituto Nacional de Salud. 2016. p. 1-99. Available from: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/BoletnEpidemiolgico/2016BoletinEpidemiologicoSemana18.pdf>
11. OMS 2015. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis. Nota descriptiva No. 375. Febrero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>. Consultado 14 de mayo de 2016.
12. INS 2014. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Leishmaniasis. Junio 2014. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Leishmaniasis.pdf>. Consultado 14 de mayo 2016.
13. Ministerio de la Protección Social. Guía de atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis. Bogotá, 2010. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Leishmaniasis%20vical/02%20Clinica%20Leishmaniasis.pdf>. Consultado 14 mayo de 2016.
14. Romero M., López M., Sánchez J. Búsqueda activa de casos de leishmaniasis visceral zoonótica en población infantil indígena y canina colombiana. *Rev. salud pública*. 2009;11(6):944-51.
15. Zambrano P., Ayala M., Fuya P., Montenegro C., Aya N., et al., Brote urbano de leishmaniasis visceral en Neiva, Colombia. *Rev. salud pública*. 2015;17(4):514-27.
16. Terán G., Schallig H., Zerpa O., Rodríguez V., Ulrich M., Cabrera M. The direct agglutination test as an alternative method for the diagnosis of canine and human visceral leishmaniasis. *Biomédica* 2007;27:447-53.
17. The Center for Food Security and Public Health. Institute For international Cooperation in Animal Biology. Leishmaniasis (cutánea y visceral). Iowa State University. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/leishmaniasis.pdf>. Consultado 14 de mayo de 2016.
18. Travi B., Tabares C., Cadena H., Ferro C., Osorio Y. Canine visceral leishmaniasis in Colombia: relationship between clinical and parasitologic status and infectivity for sand flies. *Colombia Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001;64(3,4):119-124.
19. Corredor A., Gallego J., Tesh R., Morales A., De Carrasquilla C., Young D., et al. Caceres E. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40(5):480-86.
20. Ferreira M., Melo M., Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004;7(3):338-49.
21. Gonzáles C, Cabrera O, Musterman L E, Ferro M. Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidea) en Colombia. *Biomédica*. 2006;26(1):64-72.
22. Cortés L., Fernández J. Especies de *Lutzomyia* en un foco urbano de leishmaniasis visceral y cutánea en El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia. *Biomédica* 2008;28:433-40.
23. Morrison A., Ferro C., Tesh R. Host preferences of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* at an endemic focus of American visceral leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;49(1):68-75.
24. Gallego JL, Vélez ID. Presencia en Isla Fuerte, Bolívar, de *Lutzomyia evansi*, vector de leishmaniasis visceral. *Iatreia*. 1994;7:33-5.
25. Travi BL, Montoya J, Gallego J, Jaramillo C, Llano R, Vélez ID. Bionomics of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae), vector of visceral leishmaniasis in northern Colombia. *J Med Entomol.* 1996;33:278-85.
26. Zambrano P., Ayala M., Fuya P., Barraza O., Rodríguez G., Cartagena: nuevo foco de leishmaniasis visceral urbana en Colombia. *Revista Ciencia en Desarrollo*. 2016;7(1):83-91.
27. Cabrera O., Mosquera L., Santamaría E., Ferro C., Flebótomos (Diptera: Psychodidae) del departamento de Guaviare, Colombia, con nuevos registros para el país. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29(1):73-83.
28. Dirección de Salud Pública. Boletín Epidemiológico Eventos Salud Pública. Gobierno municipal. 2012.
29. Vásquez A., González A., Góngora A., Suárez E., Palomares E., Buitrago L., Seasonal variation and natural infection of *Lutzomyia antunesi* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), an endemic species in the Orinoquia region of Colombia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(4): 463-69.
30. Acosta L., Mondragón K., Vergara D., Vélez A, Cadena H., Carrillo L. Ampliación de la distribución de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae) en el departamento de Caldas: potencial aumento del riesgo de leishmaniasis visceral. *Biomédica*. 2013;33(2):319-25.

PRINCIPIOS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Andrés Felipe Velásquez Barrios^{1*}

Resumen

La endocarditis infecciosa es una condición cuya incidencia continua en ascenso conforme pasan los años. Desafortunadamente, los pocos estudios aleatorizados realizados hasta ahora no son suficientes para organizar un buen protocolo de manejo al respecto. El problema es difícil en sí, dado al hecho que la mitad de los casos son asociados con la infección por *Staphylococcus aureus*, así caracterizando la mayoría de los casos agudos, los cuales, en comparación con los subagudos, tienen mayor pronóstico de mortalidad para el paciente. Esto ha hecho que muchos de los investigadores traten de prevenir la aparición de los mismos identificando los factores de riesgos relacionados, para controlarlos; o bien innovando puntajes diagnósticos (p.ej. Number of positive blood cultures, Origin of the bacteremia, previous Valve disease, Auscultation of heart murmur (NOVA) score). A pesar de estos esfuerzos, reconocer el agente patógeno continua siendo una tarea difícil; por lo cual, la terapia empírica es la base del tratamiento de endocarditis infecciosa. Consecuentemente, esta enfermedad es una entidad de alta mortalidad la cual debe ser constantemente establecida en pruebas y estudios para que así los equipos médicos tengan más herramientas y conocimiento acerca de ella en el momento de ayudar esta clase de pacientes.

Palabras Clave: Endocarditis infecciosa, *Staphylococcus aureus*, vegetación.

VIRAL ENDOCARDITIS PRINCIPLES

Abstract

Infective Endocarditis is a condition whose incidence is rising as years pass by. Unfortunately, the few randomized studies made until now are not enough for organizing a good managing protocol about it. The problem is itself difficult due to the fact that half of the cases are associated with infection by *Staphylococcus aureus*, therefore characterizing most of the cases as acute, which, in comparison to subacute cases, have a higher mortality prognosis for the patient. Unfortunately for the medical professionals, these cases are difficult to diagnose because of the insidious onset of the disease. This has made most researchers try to prevent the appearance of these cases by identifying the risk factors related, for controlling them; or well by innovating diagnosis scores (i.e. NOVA). Despite these efforts, recognizing the pathogen agent continues being a hard task; therefore, making empirical therapy the basis of treatment of infective endocarditis. Consequently, this disease is a high mortality entity which has to be frequently set on tests and trials so the medical teams have more tools and knowledge about it by the time of helping this kind of patients.

Keywords: Infective endocarditis, *Staphylococcus aureus*, vegetation.

¹ Estudiante de X semestre, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Andrés Felipe Velásquez Barrios U0401491@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

La endocarditis infecciosa es una entidad que consiste en la inflamación del endocardio por causas infecciosas, primordialmente el tejido de las válvulas cardíacas. En comparación con otras enfermedades infecciosas, esta se considera poco frecuente. Sin embargo, se ha visto incremento en su incidencia dado a que muchas de las conductas sociales que se sostienen hoy en día se han tornado factores de riesgo para el desarrollo de la endocarditis. Entre las anteriores, se destacan el uso de piercings y alcoholismo crónico (1); además de otras que, no solo predisponen el desarrollo de la enfermedad, sino mal pronóstico de la misma, tal como el uso de drogas por vía intravenosa (IV)(2). Epidemiológicamente, la misma se describe con una incidencia de alrededor de 3,1 a 3,7 casos por cada 100.000 personas al año. Además,

se debe tener en cuenta que la incidencia de esta patología se ha incrementado, proyectándose la aparición de 15.000 a 20.000 casos cada año (3).

La endocarditis infecciosa es una entidad que puede presentar complicaciones en cualquier otro sistema en el organismo; razón por la cual, entre otras, en el 2009 la Sociedad Española de Cardiología determinó que esta patología debe ser abordada como una enfermedad compleja, con trabajo multidisciplinario (3). A pesar del conocimiento de su complejidad y las determinaciones que se han tomado respecto al manejo de la misma, se podría decir que sigue siendo una entidad de la cual poco se sabe. Parte de esto se avala por el hecho de que las guías publicadas al respecto dan recomendaciones fundamentadas en charla de expertos y no estudios de naturaleza aleatoria.

Tabla 1. Tipos de Endocarditis Infecciosa

Aguda	Subaguda	Izquierda	Derecha
- Se consideran casos más letales - La muerte puede producirse en semanas. - En asociación a las complicaciones que normalmente se presentan (p.ej. Embolismos). Por lo anterior hay afectación de estructuras extra-cardíacas.	Es de progresión más lenta, por lo cual pocas veces se afectan estructuras extra-cardíacas. Sus complicaciones más frecuentes son los aneurismas miocárdicos.	Tiene elevada tasa de mortalidad (30-40%) en comparación con las endocarditis del lado derecho; basados en el tipo de complicaciones que presenta. Su mortalidad es mayor (68%) en caso de que se evidencie el uso de drogas endovenosas como factor etiológico.	Presenta menor mortalidad (3,7%) que la afectación de lado izquierdo, en asociación a la poca tasa de complicaciones. Puede empeorarse el pronóstico de los pacientes a partir de embolismos al sistema respiratorio (1,2). El tejido que más frecuentemente se ve afectado es el de la válvula tricúspide, exponiéndose como principal factor de riesgo el uso de drogas IV. Presenta mejor pronóstico que la endocarditis del lado derecho (6,7).

Definición

La base de esta patología recae en el hallazgo de su lesión principal, que en la literatura recibe el nombre de “vegetación”. Las vegetaciones son estructuras formadas por el conjunto de plaquetas, fibrina, células inflamatorias y microorganismos (4). A partir de esto, se puede decir que hay varias formas de clasificar los casos de endocarditis infecciosa; entre ellas, por ejemplo, con base en el microorganismo relacionado y los factores que predisponen

al paciente a esta patología. Ejemplos de estos contrastes en nomenclatura y las características que acompañan a cada definición se exponen en la tabla 1 y 2 del presente texto. A pesar de esto, la clasificación más utilizada se fundamenta en el tiempo transcurrido de la presentación de los síntomas. De esta manera, se entiende la posibilidad de aparición de casos consistentes en endocarditis agudas y subagudas. Vale la pena decir que se han encontrado ciertas diferencias de estos dos subtipos, entre otras. Los casos agudos se consideran más letales; dado

que, además de realizar daño en las estructuras cardíacas, frecuentemente embolizan afectando tejidos extra cardíacos, conduciendo al paciente a una muerte en un periodo de semanas. Por otro lado, la endocarditis suba-

guda se ha definido como de progresión más lenta y rara vez genera infecciones a distancia. Sin embargo, puede complicarse por la rotura de aneurismas micóticos o la presencia de eventos embólicos (5).

Tabla 2. Características de endocarditis infecciosa aguda y subaguda

Tipo	Aguda	Subaguda
Prevalencia	Es más prevalente en corazones sin antecedentes patológicos.	Suele ocurrir en corazones previamente afectados por alguna otra condición patológica
Evolución	Es de comienzo abrupto, se considera que la posibilidad de muerte del paciente puede ocurrir en semanas	Es de instauración insidiosa, siendo difícil identificar los primeros síntomas. De ahí su nombre “endocarditis lenta”.
Microorganismos más prevalentes	Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Enterococos spp.	Streptococci grupo Viridans, Enterococos, bacilos Gram negativos, hongos.
Diagnóstico	Su diagnóstico es difícil, porque si bien la instauración de los síntomas es severa, suele confundirse con otro tipo de cuadros infecciosos (p.ej. Poliomielitis, influenza, pielonefritis, meningococcemia, mononucleosis infecciosa, fiebre reumática aguda, púrpura trombótica trombocitopénica).	El lento desarrollo de la enfermedad permite enfocar esfuerzos en la identificación del microorganismo, para dar una solución terapéutica más efectiva.
Pronóstico	Se debe manejar como emergencia médica, así empezando tratamientos empíricos de naturaleza inmediata. Aunque se llegue a resolver el cuadro infeccioso y el estado agudo de la patología, el pronóstico es malo. Los pacientes fallecen meses después en su mayoría por descompensación de falla cardíaca, especialmente por el daño valvular.	Es de buen pronóstico posterior a la resolución del cuadro infeccioso. Generalmente no se presentan daños secundarios a la infección.

Factores de riesgo

Como ya se ha mencionado antes son varios los factores que predisponen al desarrollo de endocarditis infecciosa. Algunos de ellos se relacionan en la tabla 3. De acuerdo con la literatura, el más común es el uso de dispositivos intracardiacos permanentes; otros factores destacados son: el uso de drogas por vía endovenosa, comorbilidades que involucren degeneración de las estructuras valvulares (p.ej. fiebre reumática) y enfermedades congénitas cardiovasculares. Las últimas se han visto presentes en el 2 a 18% de los casos dados en pacientes adultos jóvenes y el 8% en personas mayores. En cuanto a la degeneración de estruc-

turas cardiovasculares, o de las condiciones patológicas que se asocian con el desarrollo de la enfermedad, se dice que el 75% de pacientes con este tipo de enfermedades desarrollan esta patología.

Las lesiones que más se asocian a la endocarditis infecciosa son: regurgitación mitral y disfunción de válvula aórtica (8). A pesar de esto, llama la atención que el 50% de los casos de endocarditis infecciosa se correlacionen con el uso de drogas endovenosas (8); a tal punto, que las mismas ya son referenciadas como aquellas que presentan vegetaciones en la válvula tricúspide, fiebre y no se manifiestan con la presencia de murmullos cardíacos.

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de la endocarditis infecciosa.

FACTORES DE RIESGO
Uso de drogas ilícitas por vía IV
Antecedentes de enfermedades que generen degeneración valvular
Enfermedades congénitas intracardiacas
Uso de dispositivos intracardiacos
Antecedente de procedimientos odontológicos que involucren manipulación de la gingiva o mucosa de la vía respiratoria superior.
Hemodiálisis
Diabetes Mellitus
Infección por VIH

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha enfatizando en la búsqueda de los tipos de dispositivos intracardiacos que aumenten el riesgo de padecer la enfermedad. Así, se ha logrado identificar que: las válvulas protésicas, anillos de anulo plastia, marcapasos, clips de válvula mitral y Amplatz, entre otros, son los de mayor predisposición en los pacientes. Los mismos han aumentado la incidencia a tal punto, que las guías actuales recomiendan profilaxis antibiótica hasta por periodos de seis meses, post implantación. Además, se debe hacer seguimiento por medio de ecocardiografía transtorácica y el uso de ecocardiografía transesofágica en caso de presentarse clínica sospechosa en este tipo de pacientes (9).

Definitivamente, la presencia de prótesis valvulares o alguno de los dispositivos intracardiacos, complica el manejo de las endocarditis. Por lo anterior, se ha tratado de tener claridad acerca del pronóstico en este tipo de pacientes. Puntualizándose, algunos marcadores se til- dan de predictores de la mortalidad de estos pacientes, entre otros se destacan: nivel de creatinina, proteína C reactiva, clase funcional NYHA (New York Heart Association), longitud de la lesión de la vegetación (10).

Algunos otros se referencian en la tabla 4. De igual manera, también se han documentado otros marcadores utilizados para pacientes, sin tener en cuenta el factor protésico o de los dispositivos. Las variables a considerar son las siguientes: edad, género femenino, uso de prótesis valvulares, etiología por *S. aureus*, presencia de comorbilidades, anormalidades en las líneas de sangre, alza de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, VSG); y la presencia de complicaciones (falla cardíaca, falla renal, embolismo cerebral, choque séptico, extensión paravalvular) (11).

Aunque son varios los microorganismos que llevan a la endocarditis infecciosa, el desenvolvimiento de la patología sigue un mismo orden de eventos. Sin embargo, son varias las manifestaciones que se pueden dar a partir de la patogénesis propia de esta entidad, y no siempre todos son expresados (12). Sobresale la presencia de murmullos cardíacos, los cuales están presentes en el 85% de los casos. Aun así, ya que la fisiopatología de la endocarditis infecciosa consiste en el daño valvular, él mismo conduce a la disfunción de la misma y a otra serie de condiciones asociadas. Con base en lo expuesto anteriormente, el 30-40% de los casos terminan en el desarrollo de falla cardíaca congestiva, la cual se asocia al daño del tejido conectivo y al cambio de presiones intra-cavitarias que promueven el desarrollo de fistulas intra-cardíacas.

Microorganismos

Como ya se ha mencionado, la generación de esta patología depende de la infección, o de los agentes infecciosos relacionados. Consecuentemente, la esencia del tratamiento instaurado para con esta, busca erradicar la presencia de dichos microorganismos. Hace 50 años, cuando no se tenía la oportunidad de utilizar los antibióticos de forma constante para el tratamiento de este tipo de enfermedades; la mortalidad era elevada. La variable anterior ha venido disminuyendo post introducción de la antibioticoterapia. Las primeras sustancias sintetizadas, lograron que la mortalidad fuera del 30 %.

Tabla 4. Variables que aumentan la mortalidad de pacientes con endocarditis infecciosa

Pacientes con dispositivos protésicos	Pacientes sin dispositivos protésicos
- Nivel de creatinina - Nivel de proteína C reactiva - Clase funcional NYHA - Longitud de la lesión de la vegetación	- Edad - Género femenino - Uso de prótesis valvulares - Infección/bacteremia por <i>S. aureus</i>. - Anormalidades en líneas sanguíneas. - Alza en niveles de marcadores inflamatorios (p.ej. VSG, PCR). - Presencia de complicaciones (Falla cardíaca, embolismo, abscesos intracardiacos). - Presencia de comorbilidades.

Actualmente, gracias a la alta de gama de antibióticos utilizados en los centro de salud para el manejo de la endocarditis infecciosa, permiten documentar mortalidades del 20% (11).

Si bien los antibióticos son vitales para el tratamiento, el éxito de este va de la mano con el uso correcto de los fármacos. Teniendo en cuenta lo anterior, se debe recalcar la importancia de la identificación del microorganismo presente en cada caso. Sin embargo, se debe aclarar que el 80% de las veces, no se logra identificar el mismo (13) infective endocarditis (IE). Esto no quiere decir que se desconozcan los agentes de mayor presencia en las endocarditis. En la tabla 5 se hace men-

ción de algunos microorganismos causantes de la patología haciendo alusión al porcentaje de incidencia a la literatura. Entre estos se destacan: *Streptococos* de grupo Viridans, microorganismos de grupo HACEBK, *Staphylococcus aureus* y algunos *Enterococos*. Estos pueden llegar a ser adquiridos tanto en la comunidad, como en ambientes nosocomiales. No obstante, se ha establecido mayor asociación con los microorganismos denominados comensales de algunas zonas del cuerpo como la cavidad oral, la piel y el tracto respiratorio superior. Excepción a esta idea es el *Streptococcus gallolyticus*, antes conocido como *Streptococcus bovis* subtipo 1, el cual se aísla frecuentemente del tracto gastrointestinal.

Tabla 5. Microorganismos causantes de endocarditis infecciosa

Streptococos grupo Viridans	HACEBK (Bacilos gram negativos)	Staphylococcus aureus	Enterococos	Hongos
Presentes en el 30% de los casos de endocarditis infecciosa; sin ser de importancia en los casos agudos. Muchos de sus ejemplares son microorganismos comensales de la cavidad oral humana (p.ej. <i>S. sanguis</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. salivarius</i>)(5).	Abarcan el 5% de los casos de endocarditis infecciosa; provocando raramente casos de naturaleza infecciosa. Se asocian al uso de drogas endovenosas en ambientes de cuidado de la salud.	Causante de mayor prevalencia de las endocarditis infecciosas agudas. Infección correlacionada estadísticamente con el uso de dispositivos protésicos intracardiacos, y la administración de drogas por vía endovenosa. Representa también la mayoría de los casos de embolismo y mortalidad (14).	Tercera causa más prevalente de las endocarditis infecciosas (10% de la totalidad de los casos). Suelen estar presentes en pacientes de edad avanzada, que también presentan comorbilidades.	

Diagnóstico

La alta mortalidad de la endocarditis infecciosa ha llevado a la búsqueda de diagnósticos eficaces, a corto plazo. Además, es de considerar que la rápida identificación de la enfermedad, es en sí un buen pronóstico para su desenlace. Desafortunadamente, en fases iniciales de la enfermedad, los pacientes presentan una serie de signos y síntomas que no son específicos de la misma. Entre estos se destacan manifestación de fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, postración y mialgias; en algunas ocasiones, uno más específico como la generación de un soplo cardíaco.

Ahora, al remontarse hasta los trabajos de Sir William Osler, realizados en el siglo XX, se pueden encontrar signos más propios de la endocarditis infecciosa (15). Por lo anteriormente expuesto, se ha dicho que la confirmación de esta entidad se puede dar a partir del reconocimiento de aquellos síntomas denominados “oslerianos”: bacteremia o fungemia, evidencia de valvulitis activa, émbolos periféricos y fenómenos inmunológicos vasculares (16). Ejemplos de estos se relacionan en la tabla 6. Estos fenómenos se manifiestan en el organismo con base a las siguientes lesiones (8):

Nódulos de Osler: Lesiones nodulares subcutáneas de naturaleza hemorrágica propias de vasculitis generadas partir de complejos inmunes o émbolos sépticos.

“Splinter” hemorragias: Generadas en el tejido subyacente a las uñas de los dedos.

Lesiones de Janeway: Lesiones hemorrágicas en plantas y palmas, ocasionadas por complejos inmunes.

Glomerulonefritis: Aunque en la mayoría de los casos ha correspondido con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*; sigue siendo una complicación que empeora el pronóstico de los pacientes. Sospéchese a partir de la presentación de hematuria (17)

Embolismo: Los embolismos son complicaciones que se han venido incrementando en pacientes con esta patología, alcanzando una prevalencia del 30%, siendo así más frecuentes que las lesiones anteriormente mencionadas. El sitio de embolización más común es el sistema nervioso central; seguido por el bazo, riñones, pulmones e hígado. Así, se han documentado que aquellas vegetaciones con más de 10mm de longitud; o que su situación en la valva anterior de la válvula mitral las hace más propensas a embolizar.

Así, desde el siglo pasado se podía hablar de la presentación de casos “clínicamente definitivos” y “clínicamente probables”.

En estos días, la práctica médica fundamenta el diagnóstico de esta patología en el uso de criterios que abarquen tanto la evidencia infecciosa, como las ecocardiográficas, las de laboratorio y sus manifestaciones clínicas (18). Dichos criterios se resumen dentro del esquema propuesto por la Universidad de Duke (1994), que luego fueron modificados (19); pudiendo ahora clasificar los pacientes en aquellos con diagnóstico “definitivo” de endocarditis infecciosa, y aquellos con caso “probable” de endocarditis infecciosa. Sin embargo, debido al incremento de la incidencia de la patología, y el ánimo de un diagnóstico rápido, se han venido implementando otros criterios de diagnóstico; dado a que los criterios de Duke obligan, como ya se dijo, al uso de imágenes ecocardiográficas. A razón de que este tipo de exámenes retrasan la instauración de un diagnóstico, la utilización de estos criterios es contraproducente con lo ya mencionado respecto a la eficacia del tratamiento. Bouza *et al*, dan ejemplo de algunos de estos nuevos criterios; ya que, el puntaje NOVA, si bien su estudio se fundamentó en pacientes con enterococcemia, permite puntualizar con sensibilidad del 100% y especificidad del 27%, aquellos pacientes que deberían iniciar prontamente tratamiento para endocarditis infecciosa (20).

Tabla 6. Signos y síntomas de la endocarditis infecciosa

Grupo diagnóstico	Manifestación	Sensibilidad	Especificidad	Prevalencia
Fenómenos oslerianos	Bacteremia/Fungemia			
	Fiebre			80%-90%
	Murmullo cardíaco			10%-40%
Fenómenos vasculares inmunológicos	Émbolos periféricos			30% - 50%
	Nódulos de Osler			2%-15%
	Lesiones de Janeway			2%-15%
	Glomerulonefritis			
	Splinter			
Criterios de Duke		>80%	>80%	
Criterios NOVA		100%	30%	

A pesar de lo anteriormente mencionado, lo mayoría de los autores continúan recalando la importancia de los estudios imagenológicos. Los mimos no se han tenido en cuenta como vitales solo en el momento del diagnóstico, pero también en la instauración de la severidad de la enfermedad, pronósticos a corto y largo plazo, predicción de riesgo embólico y seguimiento de los pacientes (21). Entre estos estudios prevalece la ecocardiografía, bien sea transtorácica o transesofágica. La literatura atribuye a la ecografía transtorácica una sensibilidad y especificidad del 75n y 95%; y a la transesofágica del 93% y 96%, respectivamente (8,21). No obstante, se puede diagnosticar la enfermedad al identificar hallazgos atípicos en otro tipo de imágenes, más aun cuando el paciente tiene lesiones cardíacas preexistentes (p.ej. prolapso de válvula mitral, lesiones degenerativas). Sin embargo, en este tipo de pacientes y en aquellos que en el primer estudio no se encontraron lesiones claras que permitan el diagnóstico, está indicado la repetición de estos exámenes a los siete y diez días.

La ecocardiografía también ha sido utilizada para identificar complicaciones de esta enfermedad, como los abscesos, los segundos hallazgos más comunes en este tipo de enfermedades, así, pudiendo complicarse generando

pseudo-aneurismas y fistulización. Sin embargo, también se ha promovido en uso de otro tipo de imágenes como la tomografía y la resonancia, las cuales se han considerado útiles en la identificación de complicaciones de esta patología, tales como abscesos intracardíacos y fístulas arteriovenosas (8,21).

Complicaciones

Adicionalmente, la presencia de vegetaciones siempre sugiere la posibilidad de generación de émbolos sépticos, los cuales pueden llevar a situaciones de choque séptico en el paciente. Los eventos embólicos son la causa de mortalidad más frecuente en pacientes con endocarditis infecciosa (22). Entre los años 1993 y el 2000 se documentaron alrededor de 228 casos de endocarditis infecciosa en dos unidades de cuidados intensivos en Francia. Desafortunadamente, las complicaciones en este grupo de pacientes fueron frecuentes: 40% fueron eventos neurológicos, 29% desarrollaron falla cardíaca congestiva, el 26 % choque séptico. La mortalidad intrahospitalaria fue del 45% (8). Tal es la gravedad de estos eventos que se han tratado de instaurar esquemas de puntajes que permitan evaluar el riesgo de embolismo en pacientes con endocarditis infecciosa desde el momento de admisión. Hubert *et al.*, proponen un score fundamentado en seis

variables: edad, diabetes, fibrilación atrial, longitud de la vegetación, infección por *Staphylococcus aureus* y antecedentes de eventos embólicos previos a la antibiotico-terapia (23); a partir de las mismas o bien la generación de abscesos en las demás estructuras cardíacas previamente no afectadas. Estos mismos abscesos pueden dar lugar al desarrollo de cuadros de pericarditis, o generar alteraciones en el sistema de conducción intra-cardíaco y promover bloqueos o eventos arrítmicos. La emboli-

zación se ha documentado con una prevalencia del 2%, dando asociación al desarrollo de infarto agudo de miocardio (8). De igual manera, puede generar alteraciones a nivel neurológico, bien sea de naturaleza isquémica o encefalopatías (24). A partir de esto, se reportan casos de meningitis, hemorragias intracraneales, convulsiones o ruptura de aneurismas (8,25). En la Tabla 7 se exponen las cualidades de otro tipo de complicaciones de la entidad en mención.

Tabla 7. Complicaciones propias de la endocarditis infecciosa

Falla cardíaca congestiva	Abscesos intracardiacos	Embolismos
Es la complicación más común de las endocarditis infecciosas; su prevalencia es indiferente si tiene de base una infección de válvula nativa o protésica. Su etiología es propia de una disfunción valvular (en su mayoría, de la válvula aórtica).	Se presenta en el 10-40% de los casos de endocarditis infecciosa. Su presencia se sospecha a partir de disfunciones en el sistema de conducción (dando lugar a la generación de bloqueos); y puede ser confirmada con base a los hallazgos de estudios imagenológicos poco específicos como la tomografía y la resonancia, o más específicos como la ecocardiografía (Sensibilidad 50%). La presentación de los mismos se correlaciona estrechamente con la infección por <i>S. aureus</i> .	Los eventos embólicos tienen lugar en el 20-50% de los casos de endocarditis infecciosa. Es una complicación de alto riesgo, que responde muy bien a tratamiento antibiótico. La mitad de los émbolos viajan al sistema nervioso central.

Tratamiento

Como ya se ha expuesto a lo largo de este escrito, la estrategia primordial en la lucha contra la alta mortalidad que representa la endocarditis infecciosa recae en la rápida instauración del tratamiento. Aunque frecuentemente se hace énfasis en el manejo antibiótico que se les pueda dar a los pacientes que padecen esta condición, esto teniendo en cuenta que la meta de la terapia consiste en la erradicación del agente patógeno del tejido infectado (13) infective endocarditis (IE; también se debe tener en cuenta que algunas veces el tratamiento quirúrgico también se torna indispensable (19). Pero bien si es claro, la variación de la tasa de mortalidad se correlaciona directamente con el componente farmacológico; allí la

importancia en la pronta identificación del microorganismo causante para realizar una terapia más específica y útil para cada paciente. A lo anterior habría que sumarle las diferentes dificultades que se encuentran dentro de este componente terapéutico; pues la literatura expone el constante desarrollo de mecanismos de defensa específicos y no específicos y de virulencia por parte de estos agentes (p.ej. desarrollo de biofilm, resistencia antibiótica, uso de superantígenos) (4,13).

Adicional a lo anterior, se ha documentado que desafortunadamente en el 80% de los casos de endocarditis infecciosa no se logra identificar un microorganismo a quien se le pueda atribuir la causa (13) infective endocarditis (IE). Esto ha llevado a que se hagan ciertas con-

sideraciones en el componente diagnóstico de la enfermedad, como que los hemocultivos (teniendo en cuenta los mismos como una importante herramienta en el laboratorio para el aislamiento de microorganismos) deben ser realizados a partir de muestras que tengan una diferencia mínima de 12 horas; o bien, en caso de que realice extracción de más de dos muestras, debe cerciorarse que la primera y la última tengan diferencia de 1 hora en el momento de la extracción. A estas directrices, expuestas por los criterios de la Universidad de Duke, se le deben tener ciertas consideraciones, especialmente en el paciente admitido en estado de choque séptico, pues las muestras que se deberían tomar son dos con 1 hora de diferencia entre la extracción de las mismas. Sin embargo, su toma no debe demorar el inicio de antibiótico, independientemente que la elección del mismo se haya realizado empíricamente; ya que, como se ha expuesto, los antibióticos reducen la incidencia de complicaciones dentro de esta patología (p.ej. embolismos), y de este modo, la mortalidad.

Esto ha llevado a que se realice un consenso en la clase de antibióticos que más benefician al paciente dentro del manejo que se le vaya a dar, teniendo en cuenta el estado en que se encuentre (como ya se exponía la importancia del manejo empírico en paciente en choque séptico), y bien el microorganismo en cuestión. Así, se debe decir que, a modo general, los esquemas antibióticos se basan en la utilización de aminoglicósidos en combinación con inhibidores de la producción de pared celular, como los betalactámicos y glicopéptidos. Consecuentemente, muchos estudios han instaurado la Gentamicina como fármaco predilecto para el manejo de esta patología. Sin embargo, algunos autores han promovido el uso de la Amoxicilina como fundamento del manejo empírico (19), recordando además que la mayoría de los microorganismos que originan los casos de endocarditis infecciosa pertenecen al grupo de los cocos gram positivos.

Específicamente ya se han venido planteando el uso de ciertos antibióticos de acuerdo al microorganismo y a la

resistencia que el mismo muestre. En el caso de *Staphylococcus aureus*; se propone el uso de penicilinas como la Nafcilina o la Oxacilina (8) en combinación con la Gentamicina, para aquellas cepas que sean meticilino-susceptibles; mientras que para las cepas resistentes se habla del uso de la Vancomicina en combinación con la Rifampicina (19). En el manejo de estos antibióticos se ha generado mucha controversia, especialmente por el alto alcance nefrotóxico de la Vancomicina. Lo anterior ha llevado al uso de otros glicopéptidos para el manejo de la patología. Algunos estudios han probado el uso de la Teicoplanina como reemplazo de la Vancomicina, teniendo en cuenta su poca nefrotoxicidad; para lo cual se ha concluido la poca eficacia de este fármaco para con las cepas meticilino-resistentes (no las susceptibles). Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de la Teicoplanina como un factor de riesgo para la falla de la terapia antibiótica parenteral en el manejo de esta patología, identificándose la disfunción cardiaca, renal y la presencia de comorbilidades, también factores con el mismo objetivo (26).

En otros escritos también se hace referencia de los beneficios de la Daptomicina en el manejo de las cepas *Staphylococcus aureus* resistente. En un estudio conducido en el 2013 por Dohmen *et al.*, se encontró que al implementar el uso de la Daptomicina en un grupo de pacientes con endocarditis por *Staphylococcus aureus* algunos pacientes con cepas meticilino – resistentes; otros meticilino-susceptibles, que habían presentado falla en el manejo con glicopéptidos y penicilinas, un éxito del 80% en la erradicación del microorganismo, al igual que el efectivo manejo en un 76% de las endocarditis dadas en las cavidades izquierdas, y del 90% en las cavidades derechas (27) "ISBN" : "4934186525100", "ISSN" : "1460-2091", "PMID" : "23190763", "abstract" : "OBJECTIVES: Infective endocarditis (IE). Lo anterior llama la atención en consecuencia al manejo de este fármaco, pues bien se sabe que la mayoría de los casos de este agente etiológico en las cavidades derechas se correlaciona con el uso de drogas IV y a la presencia del microorganismo; la efectividad de la Daptomicina en el manejo de

este tipo de endocarditis ha sido altamente reconocida (13) infective endocarditis (IE).

Ante la frecuencia y causalidad de la endocarditis infecciosa, los estreptococos son de especial atención dentro de los esquemas farmacológicos (8). Sin embargo, con este tipo de agentes se ha hecho énfasis en el uso de aminoglicósidos y betalactámicos, tales como los usados con las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (8,19). Por otro lado, los enterococos, en su respectivo orden de prevalencia de las endocarditis, se han reconocido por su alta resistencia a los betalactámicos y glicopéptidos. Así, para estos se ha propuesto el uso de estreptomina y Gentamicina. Algunos estudios, como el de Fernández-Hidalgo *et al.*, han propuesto el uso de ampicilina en combinación con Ceftriaxona para el manejo de las endocarditis por *E. faecalis*, independientemente de la resistencia que este microorganismo presente a los aminoglicósidos teniendo mayor eficacia en el mismo, y menor incidencia en las complicaciones renales (las cuales son propias de la Gentamicina) (28). Se debe mencionar, que en otros estudios se ha visto efectividad de tratamientos con Daptomicina para con estos microorganismos (29)

Otros microorganismos encontrados como parte del grupo de agentes etiológicos de las endocarditis, como los bacilos gram negativos (como los del grupo HACEK) han merecido un manejo antibiótico consistente en el uso de cefalosporinas como la Ceftriaxona, acompañados de dos semanas de Gentamicina (19). Se debe tener en cuenta que solo el 5% de las endocarditis son causadas por este tipo de agentes.

En el caso de las endocarditis por hongos, teniendo en cuenta que el 80% de los casos se encuentran especies de *Candida* spp., como causantes, se prefiere el uso de anfotericina B o alguna equinocandina para la erradicación de los mismos. El 20% restante de los casos se les atribuye a los *Aspergillus* spp., para las cuales se ha dictaminado el uso de agentes como el Voriconazol. Ahora bien, hay que tener en cuenta que en las endocarditis por hongos el papel quirúrgico es relevante, pues las guías de manejo de

la enfermedad sugieren el reemplazo valvular como parte de la terapia para las endocarditis por *Candida* spp.; pero para el caso de las endocarditis por *Aspergillus* spp., se considera obligatoria para que el paciente sobreviva (19).

Teniendo en cuenta los antecedentes, se han establecido ciertas indicaciones para el manejo quirúrgico de esta patología, entre las cuales se destacan: falla cardíaca (en asociación a los casos de regurgitación ya sea de las válvulas izquierdas o por fistulización); que la infección no se haya podido controlar farmacológicamente (evidenciándose esto con la generación de abscesos, aneurismas falsos, fiebre persistente por diez días post-inicio de esquema); o como prevención de eventos embólicos sugeridos por vegetaciones de gran tamaño (>10mm de largo) (19,30).

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, se ha pretendido disminuir la incidencia de los casos de endocarditis bajo el mismo paradigma del rápido inicio del tratamiento antibiótico, bajo los esquemas profilácticos. Aunque los mismos son generadores de controversia, algunos autores ya sugieren su instauración para procedimientos considerados como de alto riesgo en la generación de endocarditis, como procedimientos odontológicos que involucren la manipulación de la gingiva o la mucosa del tracto respiratorio superior (13,31) "ISSN" : "1875-2128", "PMID" : "22958889", "abstract" : "Infective endocarditis (IE).

Conclusión

El incremento en los episodios de endocarditis infecciosa es un hecho que ha cobrado importancia dado a la epidemiología que se expone actualmente. Teniendo en cuenta que esta patología demuestra tener graves complicaciones que determinan gran mortalidad para el paciente, es deber de los equipos de salud buscar reducir los mismos. Es de aprovechar el conocimiento de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta entidad para implementar estrategias de prevención primaria para disminuir los indicadores que hoy se documentan. Además, es preciso fomentar la investigación

de la misma para así tener herramientas que permitan instaurar nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas.

Referencias

1. Millar BC, Moore JE. Emerging Issues in Infective Endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1110–6.
2. Francischetto O, Silva D, Senna K, Vasques M, Barbosa G, Weksler C, *et al*. Healthcare-Associated Infective Endocarditis: Case Series in Referral Hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):292–8.
3. Tornos P, Fernández-Hidalgo N. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(9):728–33.
4. Salgado-Pabón W, Breshears L, Spaulding AR, Merriman J a, Stach CS, Horswill AR, *et al*. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio*. 2013;4(4):1–9.
5. Verhagen D, Vedder a C, Speelman P, van der Meer JTM. Antimicrobial treatment of infective endocarditis caused by viridans streptococci highly susceptible to penicillin: historic overview and future considerations. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(5):819–24.
6. Kamaledeen A, Young C, Attia RQ. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(2):205–8.
7. Miro J, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, *et al*. *Staphylococcus aureus* Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2005;41(26).
8. Mc Donald JA. Acute Infective Endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):643–64.
9. Rajamannan NM. The risk of infective endocarditis in the 21st century. *Indian Heart J [Internet]. Cardiological Society of India*; 2013;65(4):452–3.
10. Elbey MA, Kalkan ME, Akdag S, Ozbek K, Eren NK, Demirtas S, *et al*. Predictors of mortality in patients with prosthetic valve infective endocarditis: a nation-wide multicenter study. *Cardiol J*. 2013; 20(3):323–8.
11. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, *et al*. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;10:17.
12. Araújo IR De, Pereira C, Gelape CL, Carvalho VT, Evaristo B, Araújo R, *et al*. Challenge in the management of infective endocarditis with multiple valvular involvement Desafio no manejo clínico da endocardite infecciosa com acometimento multivalvar. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(2):272–4.
13. Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis—prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* . 2009;106(28-29):481–90.
14. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, *et al*. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* . 2014;35(18):1195–204.
15. Grinberg M, Solimene M. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(2):223–8.
16. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, *et al*. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 1998;98:2936–48.
17. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, Petersen ML, Van der Laan M, Fabiani J-N, *et al*. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit care . Critical Care*; 2013;17(5):R220.
18. Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious Endocarditis: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2012;85(10):981–6.
19. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Fowleraker J, Perry JD, Prendergast BD, *et al*. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269–89.
20. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, *et al*. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):528–35.
21. Bruun N, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac

- imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014;35(10):624–32.
22. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230.
23. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384–92.
24. Kang G, Yang TK, Choi JH, Heo ST. Effectiveness of mechanical embolectomy for septic embolus in the cerebral artery complicated with infective endocarditis. *J Korean Med Sci*. 2013;28(8):1244–7.
25. Lucas M, Brouwer M, Van Der Ende A, Van De Beek D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation*. 2013;127(20):2056–62.
26. Duncan C, Barr D, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(7):1650–4.
27. Dohmen P, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, González-Ramallo VJ, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: Results from a European registry. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(4):936–42.
28. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, De Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1261–8.
29. Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4042–5.
30. Kim D-H, Kang D-H, Lee M-Z, Yun S-C, Kim Y-J, Song J-M, et al. Impact of Early Surgery on Embolic Events in Patients With Infective Endocarditis. *Circulation*. 2010:S17–S22.
31. Di Filippo S. Prophylaxis of infective endocarditis in patients with congenital heart disease in the context of recent modified guidelines. *Arch Cardiovasc Dis*. Elsevier Masson SAS; 2012;105(8-9):454–60.

CICLOOXIGENASA - COXs

Sergio Andrés Bolívar Lozano¹, Karen Viviana Luengas Rojas¹, Beatriz Pescador Vargas²

Resumen

Las prostaglandinas (PGs) son metabolitos del ácido araquidónico. Existen dos vías de síntesis para la producción de eicosanoides:

La PG sintetasa o ciclooxigenasa (COX)

- La lipooxigenasa

La vía COX es la que produce las PGs. El progresivo conocimiento de su bioquímica ha permitido la utilización en la práctica clínica de las PGs, análogos y derivados, así como inhibidores de su síntesis, con variadas indicaciones que han supuesto importantes avances terapéuticos.

Existen algunos compuestos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides como son los glucocorticoides, la indometacina, o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos últimos son un grupo de fármacos con una alta variabilidad en su estructura química los cuales actúan principalmente inhibiendo las COXs. Presentan efectos: antiplaquetarios, anticoagulantes, antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Sin embargo debido a la diferencia en su estructura química, los (AINEs) ejercen estos efectos con diferente potencia. La inhibición de la COX-1 se asocia a efectos secundarios significativos como su efecto ulcerogénico sobre la mucosa gástrica, mientras que la inhibición de la COX-2 se relaciona con efectos terapéuticos.

Palabras clave: Prostaglandinas. AINEs. Antiinflamatorios. COX. Lipooxigenasa.

CYCLOOXYGENASE - COXs

Abstract

Prostaglandins (PGs) are arachidonic acid metabolites. There are two synthetic routes to form eicosanoids:

- Synthetase or cyclooxygenase PG (COX)
- The lipoxygenase

COX pathway is the one that produces the PGs. The progressive knowledge of their biochemistry has allowed the use in clinical practice of PGs, analogs and derivatives and their synthesis inhibitors, with various indications that have led to major therapeutic advances.

There are some inhibiting compounds and eicosanoids prostaglandin synthesis such as glucocorticoids, indomethacin, or nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). These last ones are a group of drugs with a high variability in their chemical structure which acts primarily by inhibiting COXs. They have diverse effects such as antiplatelet, anticoagulant, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic. However due to the difference in their chemical structure, the (NSAIDs) exert these effects with different power. Inhibition of COX-1 is associated with significant side effects such as ulcerogenic effect on the gastric mucosa, while inhibition of COX-2 is associated with therapeutic effects.

Keywords: Prostaglandins. NSAIDs. Anti-inflammatory. COX. Lipoxygenase.

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

²MSc. Docente Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

*Correspondencia: Karen Luengas Rojas, u0401767@unimilitar.edu.co, Transversal 3 NO 49-00. Facultad de Medicina. Bogotá D.C., Colombia.

Introducción

Como mediador clave de la inflamación, el ácido araquidónico (AA) es el precursor principal del grupo de moléculas denominadas eicosanoides, que comprenden las prostaglandinas (PGs), las prostaciclina, los tromboxanos y los leucotrienos los cuales se sintetizan en las membranas a partir del ácido araquidónico por la acción sucesiva de enzimas como la PG sintetasa o ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa.

Los eicosanoides actúan como hormonas y utilizan receptores acoplados a proteína G en sus procesos de señalización. Poseen una amplia gama de actividades biológicas, como la modulación de la contracción del músculo liso (tono vascular), la agregación plaquetaria, la secreción del ácido gástrico y el equilibrio hidrosalino, además de actuar como mediadores en el dolor y en las respuestas inflamatorias.

El hecho más conocido de las PGs es que al tratar a un paciente con ácido acetilsalicílico (ASA) se bloquea la producción de éstas, lo cual tiene numerosas consecuencias, como el control del dolor y la fiebre. Sin embargo, los detalles biológicos y moleculares de esto, eran virtualmente desconocidos hasta el descubrimiento de las enzimas COXs.

Las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2, son proteínas que tienen un origen común y son muy parecidas en su estructura, están presentes en todos los mamíferos y se localizan en las membranas celulares. La COX-1 es una enzima constitutiva que se encuentra en el tracto digestivo, endotelio, músculo liso y la COX-2, se encuentra en el corazón, el cerebro, ovarios, músculo estriado y otros órganos.

Las COX primero son ensambladas y transportadas en el retículo endoplásmico y después se insertan en la membrana formando homodímeros. Cada proteína de este complejo cuenta con un canal de acceso por donde entra

el ácido araquidónico (AA). El sustrato pasa mediante un canal de acceso hacia el sitio catalítico de la enzima, en este se llevan a cabo las peroxidaciones que lo transforman en prostaglandina H_2 . El ASA inhibidor de la ciclooxigenasa acetila un residuo de serina en la superficie del canal de acceso tanto en la COX-1 como en la COX-2 con lo cual impide el paso del sustrato.

Prostaglandinas

Los eicosanoides y dentro de este grupo las prostaglandinas; pequeñas moléculas lipídicas derivadas de al menos tres ácidos grasos poliinsaturados, de los cuales el más común en los mamíferos y humanos es el ácido araquidónico.

El rol que juegan las prostaglandinas es muy marcado en la modulación de la respuesta inmune en la inflamación; especialmente aguda cuyo papel es bien establecido por su aumento y participación en los procesos que se llevan a cabo en este estado patológico en comparación con la inflamación crónica (1,2).

Biosíntesis

El ácido araquidónico (AA), ω -6, poliinsaturado, de 20 carbonos, puede ser adquirido por la célula mediante dos vías; la primera es la biosíntesis la cual consiste en la desaturación y elongación de ácidos grasos de 18 carbonos de la familia ω -6 como el ácido linoleico, proceso que ocurre en el hígado, y de otra manera consumiendo alimentos como huevos, carne y pescado ricos en ácido araquidónico preformado. El consumo de estos alimentos permite también adquirir ácidos grasos esenciales ω -3 tales como el ácido eicosanpentaenoico (EPA) el cual es precursor de eicosanoides en menor proporción y el ácido docosahexaenoico (DHA).

El ácido araquidónico, es liberado a la sangre en forma de ácido graso libre unido a proteínas o a bordo de lipoproteínas formando ésteres con colesterol y ácidos grasos.

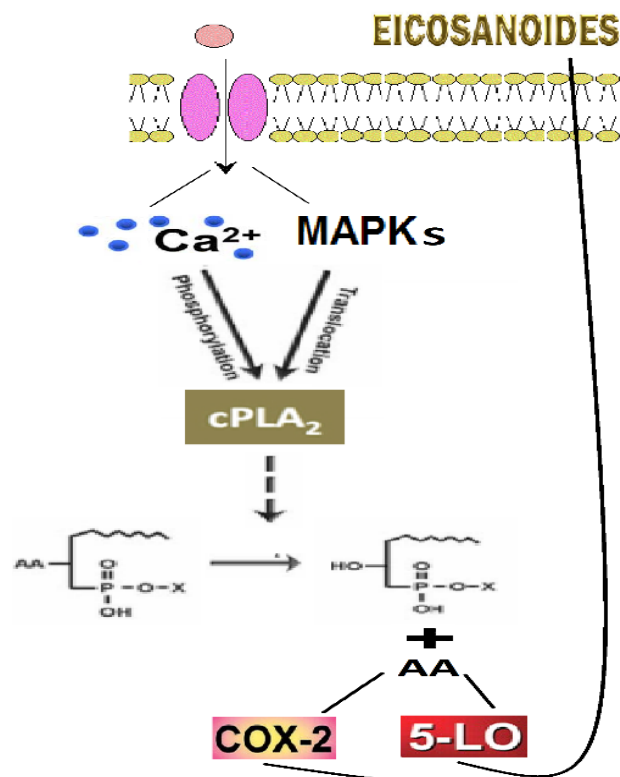
La incorporación de ácido araquidónico dentro de la membrana celular es catalizada por la **araquidonil-CoA sintetasa**. La unión de coenzima A activa al ácido araquidónico, con lo cual está disponible para la unión a un lisofosfolípido (3,4)

La **aciltransferasa** dependiente de Co-A une el ácido araquidónico (AA) a la posición sn-2 de la lisofosfatidilcolina, ahora en este punto el AA se puede unir a una gran variedad de lisofosfolípidos, en los leucocitos el más importante reservorio es la fosfatidiletanolamina del cual la **fosfolipasas A₂** (PLA₂) hidroliza la posición sn-2 se libera el AA y queda libre de nuevo un lisofosfolípido para alimentar el ciclo. (3). Mediante la hidrólisis de la fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina por la Fosfolipasa A₂ (PLA₂) se genera diacilglicerol (DAG) y otros lípidos biológicamente activos. El DAG desempeña su función como segundo mensajero activando a la proteína cinasa C (PKC) dependiente de calcio y lípidos.

Dentro de la célula el ácido araquidónico nunca se encuentra libre, se halla unido mediante un enlace éster a la posición sn-2 de un (DAG); por ejemplo la fosfatidilcolina en la membrana. La familia de fosfolipasas A₂ (PLA_{2s}) cataliza una reacción de hidrólisis en la posición sn-2 del glicerol liberando ácido araquidónico y lisofosfolípido. Las fosfolipasas, enzimas altamente reguladas, relacionadas con el metabolismo del AA se agrupan en tres familias; la PLA₂ citosólica calcio-dependiente (cPLA₂), la PLA₂ calcio-dependiente secretora (sPLA₂) y la (iPLA₂) calcio-independiente citosólica.

Dentro de este grupo de enzimas la que más fuertemente se asocia a la liberación de ácido araquidónico es la (cPLA_{2α}), esta fosfolipasa se activa en conjunto con el aumento del Ca⁺⁺ citosólico y la acción de la proteína cinasa C (PKC). Esta enzima es translocada a membranas intracelulares como la nuclear, la del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. Realizados estos procesos por la maquinaria enzimática se obtiene el ácido araquidónico, sustrato para la síntesis de eicosanoides.

Figura 1. Mecanismo de acción de la fosfolipasa A₂ (PLA₂). Modificado de: Astudillo A. Arachidonic acid mobilization by stimuli of the innate immune response. *Inmunología*. Vol. 28 / Núm 4/ 2009: 182-192.



Las prostaglandinas son formadas en la mayoría de las células de nuestro cuerpo y actúan de manera autocrina y paracrina, no son almacenadas ni poseen ningún reservorio, al contrario, son sintetizadas de novo a partir del ácido araquidónico.

La síntesis comienza con la liberación del ácido araquidónico por estímulos inflamatorios (trauma, citoquinas específicas, factores de crecimiento) (2) en las membranas perinucleares y nucleares, el siguiente paso es llevado a cabo por la prostaglandina H sintasa o coloquialmente conocida **por cicloxigenasa o COX** (EC 1.14.99.1), la cual es insertada a la membrana nuclear, retículo endoplásmico o aparato de Golgi con orientación hacia el lumen y con su sitio catalítico unido a la membrana.

El primer producto de la peroxidación del ácido araquidónico es la prostaglandina G_2 (PGG_2). Posteriormente ocurre una desperoxidación que trae como consecuencia la formación de la prostaglandina (PGH_2).

El producto es la prostaglandina H_2 (PGH_2), con este sustrato; prostaglandinas sintasas específicas convierten la (PGH_2) in vivo en principalmente cuatro PGs; (PGE_2), prostaciclina (PGI_2), (PGD_2), ($PGF_{2\alpha}$) y el tromboxano (TXA_2) que posee funciones proinflamatorias, proagregante plaquetario y vasoconstrictor (1,2).

Mientras que eicosanoides biológicamente más débiles y menos presentes en mamíferos tales como (PGD_3), (PGE_3) (PGF_3), (PGI_3) y tromboxano (TXA_3); actúan como antiinflamatorios, vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios.

COX-1 Y COX-2

Las ciclooxigenasas catalizan el paso limitante en la síntesis de prostaglandinas, realizan los dos primeros pasos para llevar a cabo este proceso y su relevancia se refleja en la utilización amplia de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) contra las COXs. La ubicación generalizada y constitutiva de la isoforma 1 permite pensar en su rol permanente en la homeostasis y la isoforma 2 inducible, presente en procesos inflamatorios, febriles, dolor y tumorigénesis.

Pertenecen a la superfamilia de las mieloperoxidasas, todos los vertebrados que se han investigado poseen dos tipos de COX, las cuales comparten el 60-65% de aminoácidos entre ellas mismas. En organismos unicelulares e insectos no se ha encontrado genes de COX, sin embargo en *Entamoeba histolytica* se clonó una enzima con función similar, lo que sugiere que en la evolución han surgido varios caminos para la producción de prostaglandinas (5).

COX-1 y COX-2 son homodímeros de 576 y 681 aminoácidos respectivamente, ambas isoformas poseen tres

residuos de oligosacáridos de manosa que son esenciales para su plegamiento, y un cuarto residuo solo presente en COX-2 que regula su degradación. Las dos subunidades del dímero poseen tres dominios cada una:

- El dominio de factor de crecimiento epidérmico en el extremo N- terminal, encargado de la dimerización de la enzima.
- El dominio de unión a membrana.
- La mayor parte de la enzima que corresponde al dominio catalítico, contiene dos sitios activos; ciclooxigenasa y peroxidasa, y un sitio de unión para el cofactor el cual es el grupo hemo para ambas COX.

El sitio activo ciclooxigenasa posee una forma de túnel, el cual tiene entrada en el extremo del dominio de unión a membrana, este sitio acepta el AA que es liberado por las fosfolipasas en la membranas nucleares o perinucleares (5).

Este sitio es altamente hidrofóbico con el fin de que el AA pueda interiorizarse en el túnel, sin embargo hay algunos aminoácidos hidrofílicos en este sitio que son los encargados de iniciar los procesos bioquímicos. El sitio peroxidasa está al otro extremo y este recibe el producto de la subunidad ciclooxigenasa. (Figura 2).

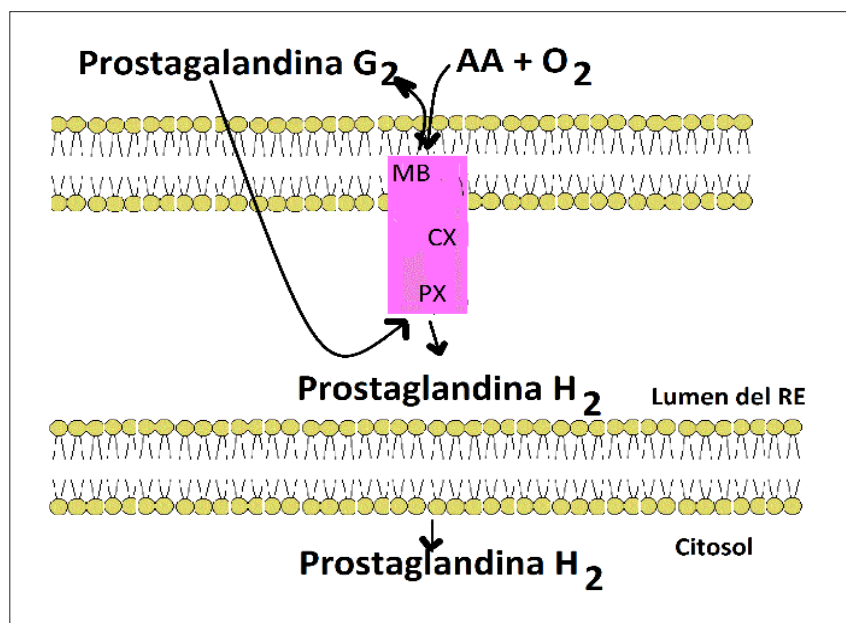
COX-3

COX-3 la nueva isoforma de esta familia de enzimas, última en descubrirse en el año 2002 por (Chandrasekharan y cols.) (6,7) COX-3 es una isoenzima codificada por el mismo gen para la COX-1.

La diferencia entre las dos, es que la COX-3 retiene un intrón en su RNAm que no posee la COX-1.

Todo comenzó al observar que el paracetamol/acetaminofén inhibía débilmente a las COX-1 y COX-2, así (Chandrasekharan y cols.) caracterizaron la enzima COX-3 en cerebro de perro. Esta COX-3 si es sensible a la inhibición por el paracetamol (7).

Figura 2. Ubicación y conformación de las COXs en el lumen del RE. Modificada de: Chandrasekharan NV. *The cyclooxygenases*. *Genome Biology*. 2004. 5:24.



La diferencia entre la COX-1 y COX-3 se basa en que el intron de más le otorga entre 30-40 aminoácidos dependiendo de la especie al péptido señal hidrofóbico en el extremo terminal, este péptido señal dirige la proteína a su procesamiento postraduccional retículo endoplásmico o membrana nuclear. Por lo tanto este péptido señal no es clivado en la COX-3, así, la proteína es glicosilada y posee función como las demás isoenzimas. Sin embargo muchos autores han hecho este tema una muy grande controversia, pues los resultados obtenidos por (Chandrasekharan y cols.) (7) en perros no se pueden extrapolar a humanos por los siguientes argumentos:

Encontraron la enzima predominantemente en la corteza cerebral, aorta y corazón de caninos lo que hace dudar de su rol pirético que es regulado en el hipotálamo (8), el acetaminofén inhibe la COX-3 en estos especímenes pero su baja expresión y poca información sobre la cinética de interacción hace pensar que es clínicamente irrelevante.

El intron que retiene la COX-3 humana es de 94 nucleótidos con respecto a los caninos que es de 90, probable-

mente se corra el marco de lectura, haya terminación prematura y una proteína truncada.

Por lo tanto, la COX-3 humana es una proteína no funcional y es improbable que juegue un rol en la fiebre y el dolor mediado por prostaglandinas. Hoy es bien aceptado que el mecanismo de acción del acetaminofén es la inhibición del sitio peroxidasa de la COX-2 (9-11)

Mecanismo de acción de las COX_s

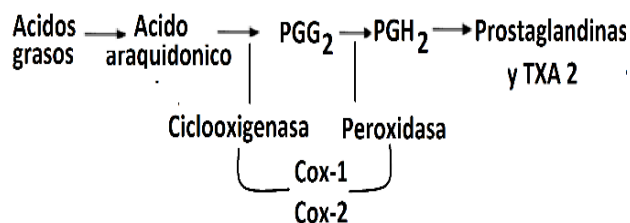
La ciclooxygenasa 1 o 2 poseen una doble función, de ciclooxygenasa y peroxidasa en el dominio catalítico, ambas funciones son necesarias y están interconectadas para la posterior producción de las prostaglandinas biológicamente activas.

El AA es convertido por el dominio ciclooxygenasa en prostaglandina G₂ mediante la formación de un radical de ácido araquidónico y la adición de dos moléculas de oxígeno, este proceso es dependiente del grupo heme para realizarse (Figura 3).

Posteriormente la (PGG_2) un hidroperóxido cíclico se dirige al sitio activo peroxidasa para ser reducida a (PGH_2) y liberada al citosol (Figura 2). Las ciclooxigenasas después de activadas tienen un tiempo de vida muy corto; 1-2 minutos a V_{max} , in vitro (5,12).

El sitio activo peroxidasa de ambas COX posee especificidad por otros sustratos, aunque fisiológicamente el más relevante es (PGG_2). El sitio ciclooxigenasa de la COX-1 parece solo tener única especificidad por el AA. La COX-2 en este sitio catalítico puede aceptar tanto el AA como otros sustratos tales como 2-arachidonilglicerol para oxigenarlo y producir 2- PGG_2 -glycerol (13).

Figura 3. Pasos para la producción de PG y TX. Modificado de: Williams C. *Oncogene*. 1999. 7908-16.



Estructura y síntesis de prostaglandinas

La subsecuente producción de (PGH_2), un muy inestable endoperóxido, sirve como metabolito intermediario para la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, por sintetas e isomerasas específicas (Figura 4).

Las prostaglandinas contienen un anillo de ciclopentano y dos cadenas llamadas α y ω unidas al anillo, se clasifican de la letra (A... I), los tipos A, B, C son raros y solo se producen in vitro. El tromboxano difiere de las prostaglandinas en que no tiene un anillo ciclopentano sino oxano.

Los eicosanoides se clasifican en tres series dependiendo del número de dobles enlaces que posea la molécula:

- Serie 1; doble enlace en carbono 13.

- Serie 2; doble enlace en carbonos 5 y 13.
- Serie 3; doble enlace en carbonos 5, 13 y 17.

Los eicosanoides de la serie 1 son sintetizados a partir del ácido γ -homolinolénico, los de la serie 2 por el ácido araquidónico, que es el más común de los precursores entre los mamíferos y seres humanos, por esta razón poseemos los seres humanos predominantemente prostaglandinas de la serie 2. Finalmente los de la serie 3 son producidos a partir del ácido eicosanpentanoico (EPA) (14).

El subíndice α indica que el grupo hidroxilo del carbono 9 es cis con respecto al hidroxilo del carbono 11. Si es β quiere decir que está en trans con respecto al carbono 11 (15) (Figura 4).

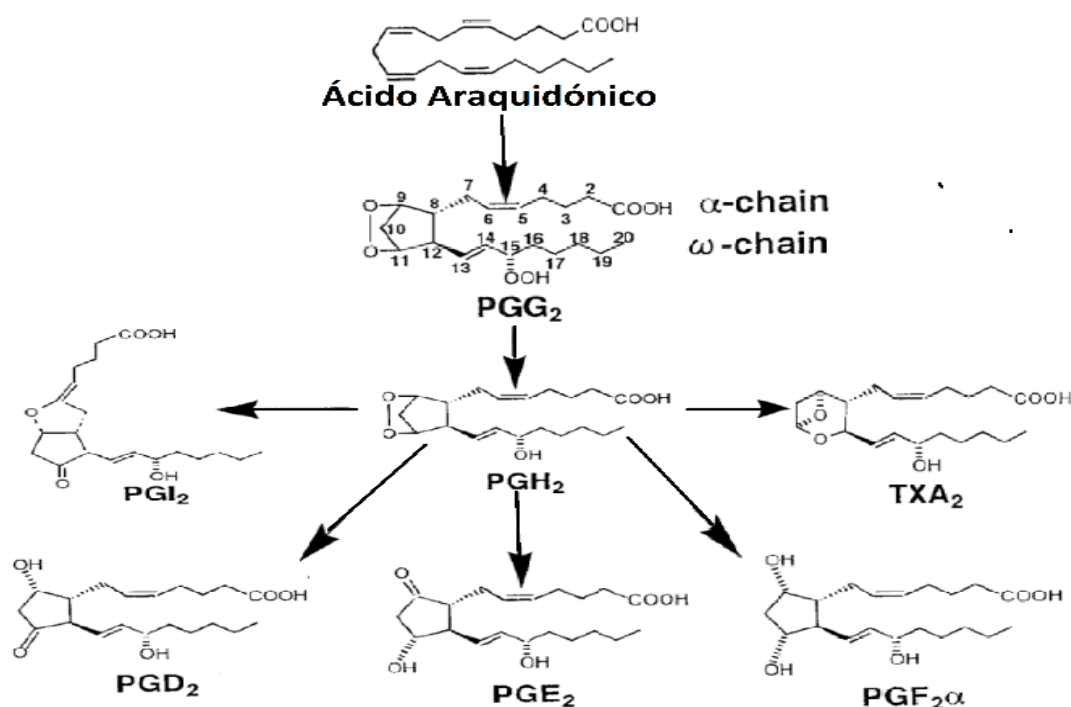
Fisiológicamente los basófilos convierten la (PGH_2) en (PGD_2) a través de la PGD Sintasa citosólica, la (PGD_2) es liberada y puede actuar de forma autocrina o paracrina; por ejemplo en el epitelio bronquial. Otro ejemplo es la conversión de (PGH_2) en ($\text{PGF}2\alpha$) en el útero, la liberación de esta prostaglandina actúa en el músculo liso uterino generando contracción. De igual manera sucede con las otras prostaglandinas como (PGI_2), producida por el endotelio vascular, que evita la agregación plaquetaria.

La producción de tromboxano A_2 (TXA_2) cuyo precursor es igual que el de las prostaglandinas, (PGH_2) es producido por las plaquetas a través de la enzima tromboxano sintasa, induciendo la agregación de estas. La mayoría de las células en general producen (PGE_2); cabe resaltar que la (PGE_2) actúa sobre neuronas induciendo dolor y fiebre como respuesta fisiológica a estados patológicos (2,16).

Catabolismo de las prostaglandinas

Una vez el PGH_2 ha sido convertido en una prostaglandina específica es rápidamente catabolizada a un producto inactivo, las prostaglandinas no son almacenadas y por ello son rápidamente sintetizadas, liberadas e inactivadas (17).

Figura 4. Nomenclatura y estructura química de las PGs. Modificado de: Narumiya S. *Prostanoid Receptors: Structures, Properties, and Functions*. 1999. Vol.4.



Las prostaglandinas son metabolizadas por una reacción de oxidación en primer paso por las 15-hidroxi-prostaglandinas deshidrogenasas (15-PGDHS), la importancia de esta enzima se debe a que su producto la 15-ketoprostaglandina posee una muy baja actividad biológica, por lo tanto estas enzimas tienen un papel importante en la inactivación de estas moléculas.

Citoquinas pro inflamatorias, TNF α , IL1 β (TNF Factor de necrosis tumoral - IL (interleucina 1 β) inducen una inhibición de la expresión de (15-PGDHS), disminuyendo así su catabolismo y aumentando su función biológica (18).

Función biológica de las prostaglandinas

Receptores de membrana

Las prostaglandinas tras ser sintetizadas salen por me-

dio de transporte facilitado a través del transportador de prostaglandinas (PGT), u otros canales mal caracterizados. Recordemos la corta vida media que poseen estos prostanoides, especialmente el TXA₂ y PGI₂ por esta razón deben actuar cerca a sus sitios de origen. Se especulaba bastante acerca de la forma de actuar de las prostaglandinas, investigaciones dieron a conocer que no son tan hidrofobias como se creía y que cada una posee funciones únicas. La mayoría de receptores de prostaglandinas están situados en la membrana plasmática (2,14).

Estas moléculas se encuentran participando activamente en variedad de funciones fisiológicas incluyendo el SNC, sistema cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio, inmune y a su vez en estados patológicos. La familia de receptores de eicosanoides consta de al menos nueve integrantes con receptor acoplado a proteína G, a excepción de uno.

Cuatro receptores se unen a (PGE_2) (Ep1-Ep4), dos se unen a (PGD_2) (Dp1-Dp2) Dp2 es una excepción, ya que no está acoplado a proteínas G, es un receptor quimio atrayente de linfocitos TH2. Receptor del ($\text{PGF}_{2\alpha}$) es (Fp), y el receptor de (PGI_2) es (Ip). Cada tipo de receptor o subtipo puede tener isoformas que difieren en un *splicing* alternativo que genera diferencias en el extremo c-terminal como por ejemplo (Fp_A y Fp_B) o (Ep3_A , Ep3_B , Ep3_C , Ep3_D).

Los receptores (Ep2), (Ep4), (Ip), (Dp1) son acoplados a G_s aumentando los niveles (cAMP), (Fp) y (Ep1) están acoplados a G_q aumentando los niveles de calcio intracelular. Cada receptor dependiendo de la célula donde se encuentre tendrá una función distinta (2,14,19–21).

Las prostaglandinas potencialmente podrían entrar al núcleo y activar receptores ahí tales como el PPAR- γ (2). Basados en algunos estudios, la prostaglandina que tiene la habilidad funcional para activar el PPAR- γ es la 15-deoxy-PGJ₂ la cual es un metabolito derivado de la prostaglandina D₂. Estos metabolitos y la PGD Sin-tasa se han encontrado predominantemente en macró-fagos/monocitos y otras células presentadoras de an-tígeno, esto indica un importante rol en la modulación de la respuesta de estas células en la inmunidad (22).

Prostaglandinas e inmunidad

Todo inicia cuando un PAMP (patrón molecular asociado a patógenos) activa la respuesta innata desencadenando la expresión de varios genes que involucran la inflamación y la respuesta inmune. En humanos los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como el TLR (receptor tipo *toll*) son los involucrados en identificar el PAMP, definido como un sitio específico en el patógeno que activa la respuesta inmune (23).

El TLR2 junto con *dectina-1*(PRR) median la expresión de $\text{cPLA}_2\alpha$ y COX-2 para finalmente producir eicosanoides; se ha encontrado en experimentación con ratones la interacción de TLR2 con Pam3CSK4 obte-

niendo la disminución de productos como leucotrieno C₄ (LTC_4) y (PGD_2), otros TLR involucrados en la activación de PLA_2 son el TLR3 y TLR4 (24).

La enzima PLA_2 está dividida en tres familias (Figura 1) de las cuales únicamente (cPLA_2) y (sPLA_2) se encuentran implicadas en respuesta a una gran variedad de estímulos inflamatorios. ($\text{cPLA}_2\alpha$) es la enzima fundamental para la liberación de AA y ($\text{sPLA}_2\alpha$) es un amplificador de la respuesta (24). Una vez liberado las enzimas COX y 5 lipoxigenasa (5-LOX) producirán diferentes moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Entre estas moléculas la (PGE_2) es una de las prostaglandinas con mayor producción en el cuerpo; tiene la capacidad de realizar vasodilatación arterial, aumentar la permeabilidad de la microvasculatura e inducir dolor actuando en neuronas sensitivas periféricas y centrales en medula espinal y cerebro; generando finalmente diferentes signos de inflamación. También se encuentra implicada en la respuesta febril; se cree que todo inicia por el estímulo de citosinas como la sustancia P y la 5-hidoxitriptamina liberadas en el OVTL (órgano vascular de la lámina terminal) que posteriormente se dirigirán al núcleo preóptico del hipotálamo produciendo la liberación de (PGE_2), este a su vez estimulando los mecanismos de conservación y producción de calor (Figura 5) por medio del tremor involuntario, aumentando el metabolismo celular, la vasoconstricción periférica y los calambres musculares (25).

Una de las moléculas con efectos antiinflamatorios es la (PGD_2), su producto el 15d-PJ2 inhibe la señalización del NF- κ B enzima potenciadora de la cadena ligera κ de las inmunoglobulinas en las células B, que participa en la respuesta inmune y en la inflamación (26,27).

La prostaciclina (PGI_2) controla el edema y el dolor que acompañan la inflamación aguda, su efecto se presencia en el lugar de su secreción. Estudios han encontrado el metabolito de la hidrólisis de la (PGI_2) en diferentes enfermedades con inflamación crónica.

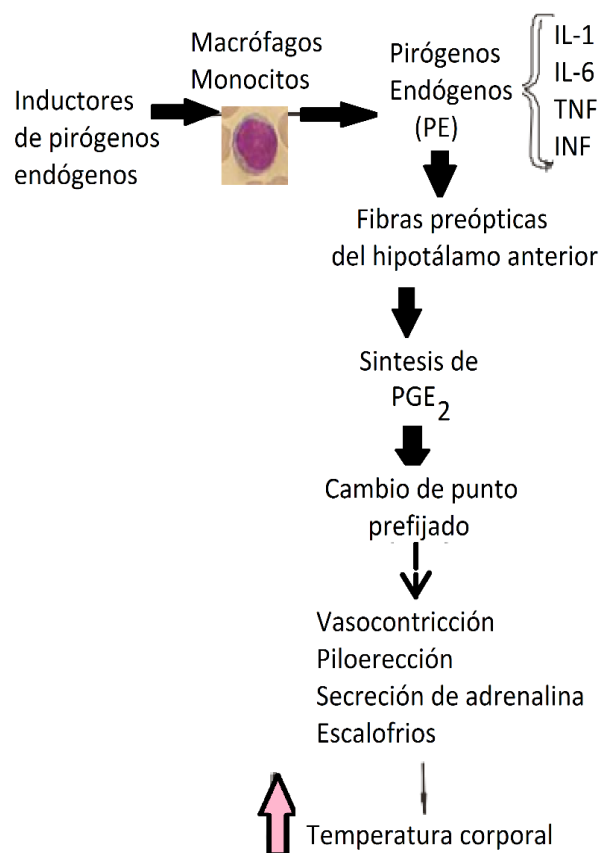


Figura 5. Mecanismo inductor de la fiebre por la PGE_2 .
Modificado de: Alpizar L. Fisiopatología de la fiebre. *Revista Cubana Med Milit* 1999;28(1):49-54.

Por otro lado, los leucotrienos son generados por diferentes vías metabólicas que al igual que en la vía de las prostaglandinas se pueden encontrar moléculas con funciones proinflamatorias o antiinflamatorias (Figura 6). Por ejemplo la enzima 5-LOX desencadena una ruta metabólica que da origen al (LTA_4), (LTB_4), (LTC_4) y (LTD_4), estas moléculas cumplen funciones como bronco constricción, contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, realizan migración transcelular de neutrófilos y son potentes mediadores de la hipersensibilidad retardada; lo que los llevaría a realizar un papel en pro de la inflamación.

Por otro lado las rutas metabólicas que lideran las enzimas 12-LOX y 15-LOX son moléculas antiinflamatorias y realizan funciones como inhibir la actividad de IL-6 y FNT α en macrófagos (27).

Blancos farmacológicos en el metabolismo de las PGs

Varios de los pasos en la síntesis de eicosanoides pueden ser inhibidos; Por ejemplo, la (PLA_2) puede ser inhibida para disminuir el ácido graso precursor y evitar la síntesis de todo el grupo de eicosanoides; así mismo si se inhibe el cofactor de (PLA_2), el calcio, se inhibiría la síntesis de todos los eicosanoides. Los glucocorticoides pueden inhibir la síntesis por medio de la producción de anexinas, modulando la actividad de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), además regula a la baja la expresión de la enzima COX-2 (28).

La inhibición de COX-1 y COX-2 es realizado por diversos fármacos antiinflamatorios, que a través del tiempo se van volviendo más selectivos para COX-2, evitando así los efectos secundarios de COX-1 en el tubo digestivo y agregación plaquetaria entre otros (11).

AINES

Los humanos han estado usando antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por más de 3500 años, y aun así fue hace muy poco que se empezó a entender como estos principios activos actúan (8). Los AINES son fármacos con una estructura química heterogénea que comparten actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica al inhibir la producción de prostaglandinas.

Los AINES que se encuentran disponibles poseen la capacidad de inhibir tanto la COX-1 como la COX-2, algunos presentan más capacidad de inhibición por un tipo de COX.

La inhibición de la COX inducible o COX-2 es la responsable del efecto antipirético, antiinflamatorio, analgésico. La inhibición simultanea de la COX-1 constitutiva, trae consecuencias como hemorragias digestivas, inhibición de la agregación plaquetaria, úlceras, especialmente por el uso de ácido acetilsalicílico (29).

Otros medicamentos como el paracetamol/acetaminofén no son considerados AINES por que poseen una actividad analgésica y antipirética muy buena pero escasa actividad antiinflamatoria. Se especuló bastante acerca de su mecanismo de acción pero ahora es generalmente bien aceptado que inhibe el sitio activo peroxidasa de las COX_s con mayor selectividad por COX-2 por su pobre actividad antiagregante plaquetario y pocas molestias digestivas (11).

Entre los AINES más conocidos esta la ácido acetilsalicílico, su farmacodinamia es bastante particular e interesante pues acetila selectivamente e irreversiblemente el grupo hidroxilo de un residuo de serina (ser 350) (30).

Se pensaba que la ácido acetilsalicílico inhibía la función de la COX, pero ahora se sabe que la acetilación de la COX-2 permite que esta enzima siga activa pero con un cambio “switch” en su función, ahora es capaz de convertir el AA en 15-RHETE, la R es por la configuración de un grupo hidroxilo en el carbono 15 (31). Este cambio de función de la COX-2 se presenta predominantemente en el endotelio vascular y epitelio. Por medio de mecanismos transcelulares el 15-RHETE, es metabolizado por la 5-lipoxigenasa (5-LO) del neutrófilo en 15-epi-lipoxina A₄ o B₄ también llamadas “aspirin triggered lipoxins”.

La diferencia estructural con las lipoxinas producidas de manera natural es la configuración del grupo hidroxilo del carbono 15 que en las naturales es S y en las producidas por acción de la ácido acetilsalicílico es R (32).

Estos análogos y las lipoxinas compiten por el receptor de lipoxinas (ALX) (31), comparten el mismo poder antiinflamatorio tanto in vitro como in vivo, bloquea la quimiotaxis de neutrófilos, su adhesión, inducen la fagocitosis de polimorfo-nucleares apoptóticos, disminución de la secreción de interleucinas proinflamatorias entre otras. Las 15-epi-lipoxinas estimulan la resolución de inflamación, reduciendo los síntomas locales y sistémicos (33,34).

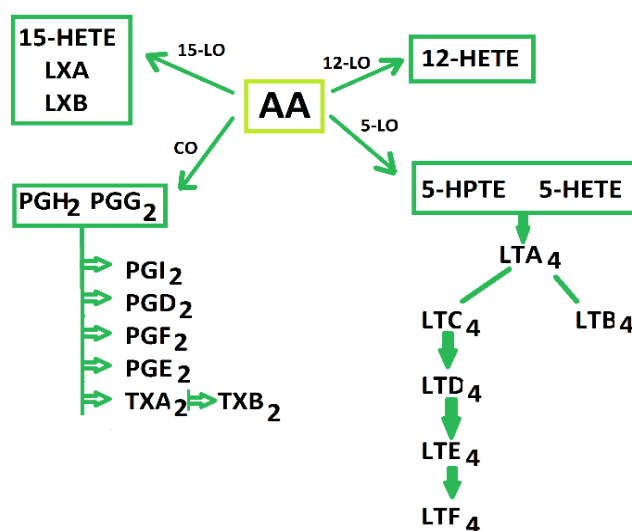


Figura 6. Vía metabólica de la producción de eicosanoides. Tomado de: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/eicosanoids-sp.php>.

Este mecanismo de acción es único con respecto a los demás AINES, este cambio de respuesta “switch” nos permite pensar en la posible creación de fármacos análogos a estas moléculas antiinflamatorias, no solo lipoxinas, también otras poco conocidas como resolvinas, maresinas o protetectinas (35).

Conclusiones

La Ciclooxygenasa (COX) o prostaglandina-endoperoxido sintasa, EC 1.14.99.1, es una enzima clave que permite al organismo producir sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Esta enzima puede actuar como dioxigenasa o como peroxidasa. Se une a un grupo hemo por cada subunidad que es un homodímero. Es una proteína de membrana periférica situada en la membrana de los microsomas y del retículo endoplasmático. Es inhibida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la ácido acetilsalicílico.

Otras funciones de las ciclooxigenasas corresponde a que la COX-1 se encuentra en las neuronas de todo el cerebro, sobre todo en el área frontal. En los neonatos

existen valores elevados de expresión de COX-2 en la región frontal, que se mantienen más reducidos en la edad adulta. La COX-1 y la COX-2 se expresan en el epitelio uterino durante la etapa inicial del embarazo. Ambas pueden ser importantes para la implantación del óvulo y para la génesis y desarrollo de la placenta.

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado relación entre la ingestión de ácido acetilsalicílico y el riesgo de cáncer de colon. También se ha visto que algunos antiinflamatorios reducen el número de pólipos adenomatosos en pacientes con poliposis familiar. En el cáncer de colon y en los carcinomas colorrectales se ha visto una elevada expresión de COX tanto a nivel proteico como de ARNm.

La utilidad y la comprensión de la fisiología de estas moléculas permitirán seguir avanzando en el manejo del dolor, de la resolución de la inflamación y la fiebre. Aún falta demasiado por entender, descubrir, y por investigar. Conocer esta vía metabólica, las interacciones farmacológicas de la misma, así como análogos de sus receptores de membrana es la base de muchas aplicaciones médicas, de allí la necesidad de entenderlas.

Una de las áreas con más futuro en la investigación es el desarrollo de sustancias químicas que sean inhibidores específicos de la COX-2. Se han desarrollado una variedad de ensayos biológicos para definir la actividad de los AINEs contra la COX-1 y la COX-2. Con esos ensayos se ha podido comprobar que los diferentes AINE poseen un efecto inhibidor variable. *In vitro*, algunos parecen inhibir más selectivamente la COX-2 que la COX-1, sin embargo la relevancia clínica de estos ensayos es dudosa. Contrariamente, parece tener más significado clínico la especificidad de la inhibición. El concepto de especificidad es un concepto *in vivo* que refleja la capacidad de supresión de la COX-2 clínicamente (inflamación) sin inhibir clínicamente la COX-1 (ausencia de efectos gástricos y ausencia de efectos sobre la función plaquetaria). Hasta el momen-

to, ninguno de los AINEs disponibles ha demostrado tener un efecto específico sobre la COX-2.

Referencias

1. Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.* 2012;23(3):144–50.
2. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2011;294(5548):1871–5.
3. Seeds MC, Bass DA. Regulation and metabolism of arachidonic acid. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;17(1-2):5–26.
4. Chilton FH, Fonteh AN, Surette ME, Triggiani M, Winkler JD. Control of arachidonate levels within inflammatory cells. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab.* 2006;1299(1):1–15.
5. Chandrasekharan N, Simmons DL. The cyclooxygenases. *Genome Biol.* 2004;5(9):241.
6. Schwab JM, Schluesener HJ, Laufer S. COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet. Elsevier;* 2016 Jun 15;361(9362):981–2.
7. Chandrasekharan N V, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;99(21):13926–31.
8. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;99(21):13371–3.
9. Sharma V, Laxmi V, Chauhan S. Cyclooxygenase-3 : A Review. 2012;2.
10. Kis B. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(1):1–7.
11. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201–32.
12. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J List J Lipid Res v J Lipid Res.* 2009;50(50):29–34.

13. Smith WL, Song I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide H synthases 1 and -2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014;68-69:115-115-28.
14. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 2013;79(4):1193-226.
15. K. Mathews C, Van Holde k. E, Ahern K. *Bioquímica.* Madrid: PEARSON EDUCACION S.A; 2014;p.781-3.
16. Clària J. Cyclooxygenase-2 biology. *Curr Pharm Des.* 2003;9(27):2177-90.
17. Miller SB. Prostaglandins in Health and Disease: An Overview. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(1):37-49.
18. Tai HH, Ensor CM, Tong M, Zhou H, Yan F. Prostaglandin catabolizing enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002;68-69:483-93.
19. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986-1000.
20. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther.* 2014;103(2):147-66.
21. Sugimoto Y, Inazumi T, Tsuchiya S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J Biochem.* 2015;157(2):73-80.
22. Rotondo D, Davidson J. Prostaglandin and PPAR control of immune cell function. *Immunology.* 2012;105:20-2.
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *inmunologia celular y molecular.* Octava Ed. Barcelona: Elsevier; 2015;56-60.
24. Astudillo AM, Pérez-Chacón G, Balboa MA, Balasinde J. Arachidonic acid mobilization by stimuli of the innate immune response. *Inmunología.* 2009;28(4):182-92.
25. Álpizar Caballero LB, Medina Herrera EE. Fisiopatología de la fiebre. *Rev Cuba Med Mil.* 2014;28(1):49-54.
26. Echeverri R NP, Mockus S I. Nuclear factor kB (NF-KB): signalosoma and its importance in cancer and inflammatory diseases. *Rev la Fac Med.* 2015;56(2):133-46.
27. Tam VC. Lipidomic profiling of bioactive lipids by mass spectrometry during microbial infections. *Semin Immunol.* Elsevier Ltd; 2013;25(3):240-8.
28. Tobergte DR, Curtis S. No Title No Title. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2013. 1689-1699.
29. Investigación LEU De, Reumatología SE De. *AiNes en la práctica clínica :* 2011;(1):88-95.
30. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2013;110(5-6):255-8.
31. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: Lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2005;73(3-4):163-77.
32. Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: The role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. *Brazilian J Med Biol Res.* 2011;34(5):555-66.
33. Serhan CN, Serhan. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73:141-62.
34. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2015;73(3-4):203-10.
35. Poorani R, Bhatt AN, Dwarakanath BS, Das UN. COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *Eur J Pharmacol.* Elsevier; 2015;1-17.

SITUACIÓN DEL ACCIDENTE OFÍDICO EN COLOMBIA PARA EL PERIODO 2011- 2015

Julián Enrique Gonzales Arias¹, Sebastián Hernández Garzón¹, Anderson Potosí^{1},
Julio César Giraldo²*

Resumen

El accidente ofídico es una intoxicación producida por el veneno de serpientes, es inoculado mediante mordidas. El accidente ofídico en Colombia se presenta básicamente en actividades agrícolas y en especial en poblaciones del área rural, las extremidades involucradas en las mordeduras son las piernas, en algunas regiones del país se ha visto como solución al problema el uso de calzado tipo botas en material de cuero. El tratamiento en estas poblaciones generalmente no se puede suministrar por la carencia de este y el traslado a centros de salud de nivel superior puede acrecentar las complicaciones como parálisis respiratoria y shock. Colombia cuenta con diversidad de géneros y especies de ofidios los cuales poseen características morfológicas particulares que permiten su identificación; así mismo, los venenos inoculados por algunas especies también pueden presentar características específicas en cuanto a su concentración, mecanismo de acción y consecuencias para la víctima.

En Colombia la reglamentación para el reporte de los casos de accidentes ofídicos se estableció a partir del 2004, lo que ha permitido al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica-SIVIGILA presentar reportes anuales discriminados por periodos epidemiológicos de la casuística por regiones como la presentada para la Orinoquía y Amazonia, y los departamentos de Antioquia, Córdoba, Bolívar, Meta, Norte de Santander, Cesar, Chocó, Santander, Caquetá, Arauca, Casanare, Sucre, Cauca, Huila, Putumayo y Nariño; los ofidios de mayor casuística de accidentes son de los géneros: *Bothrops* spp, *Pelamis* spp y *Crotalus* spp. El género masculino presenta la mayor frecuencia de accidentes, los cuales están en relación casi siempre con actividades agrícolas.

Palabras clave: Accidente ofídico, *Bothrops* spp. *Pelamis* spp. *Crotalus* spp. Emponzoñamiento ofídico

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

². M.Sc. Docente Infecciosas. Grupo epidemiología y Salud Colectiva. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

*Autor para correspondencia: Anderson Potosi López. u0401781@unimilitar.edu.co

SITUATION OF THE OPHIDIC ACCIDENT IN COLOMBIA IN THE PERIOD BETWEEN 2011-2015

Abstract

The ophidic accident is a poisoning produced by the poison from serpents, which inoculate it for graft. The ophidic accident in Colombia was presented in agricultural activities and specially in populations of the rural area, the extremities involved in the bites are the legs, in some country regions the solution for that problem is the use of shoes (leather boots). In these populations generally it is not possible to supply the treatment for the lack with these and the movement to centers of health of top level can increase the complications as respiratory paralysis and shock. Colombia possesses diversity of kinds and species of snakes which possess morphologic particular characteristics that allow his identification; likewise, the poisons inoculated by some species also can present specific characteristics as for his concentration, mechanism of action and consequences for the victim of the assault.

In Colombia the regulation for the report of the cases of ophidic accidents was established since 2004, What it has allowed the National System of Epidemiological Vigilance (In Spanish SIVIGILA) to present annual reports discriminated by epidemiological periods of the casuistry for regions as the presented one for the Orinoquia and Amazonia, and in departments being outlined Antioquia, Córdoba, Bolívar, Meta, Norte de Santander, Cesar, Chocó, Santander, Caquetá, Arauca, Casanare, Sucre, Cauca, Huila, Putumayo y Nariño and about genres, the causers of the greatest number of events are *Bothrops* spp. *Pelamis* spp. y *Crotalus* spp. Men presents the major casuistry and the major relation is with agricultural activities.

Key words: Ophidic accident, *Bothrops* spp. *Pelamis* spp. *Crotalus* spp. Ophidic poisoning.

Introducción

El accidente ofídico es una intoxicación producida por el veneno de serpientes, las cuales lo inoculan por mordedura. Colombia vista desde lo sociocultural y demográfico, la afección se presenta principalmente en actividades agrícolas en la población rural, las extremidades comprometidas suelen ser las inferiores a nivel de pies y piernas; en algunas regiones el uso de calzado adecuado ha contribuido a reducir la casuística. El tratamiento para las personas expuestas en estas regiones, generalmente no se puede suministrar por la carencia de este, en ocasiones el traslado de las personas accidentadas, a centros de salud puede acarrearles complicaciones como parálisis respiratoria y shock. En el país se han realizado diferentes estudios, el primero fue el período comprendido entre 1975 y 1999, reportándose las primeras cifras y dándosele la importancia al accidente ofídico en el impacto que causa en la salud pública colombiana. Actualmente los casos de ofidismo, reportados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública – SIVIGILA, ha permitido determinar que las regiones con mayor afección son: Orinoquía y Amazonía en los departamentos del Vaupés, Guaviare, Vichada, Amazonas, Arauca y Casanare, De igual manera se ha identificado que el 95% de los casos de accidente ofídico registrados para el país, son producidos por serpientes del género *Bothrops* spp y la mayoría de ellos son de ocurrencia en los departamentos de Antioquia y Chocó. En Colombia del 5 al 9% de los casos son fatales y el 10% registran secuelas en las personas afectadas (1).

Aspectos generales de las serpientes

Son animales de cuerpo alargado, piel cubierta de escamas, carentes de oído y capaces de engullir presas enteras debido a la peculiar disposición de sus mandíbulas. Existen más de 3000 especies de serpientes distribuidas por todo el mundo y tan solo la sexta parte de estas son venenosas, algunas son terrestres y otras acuáticas, son de la clase Reptilia; se encuentran por debajo de los 2500 M.S.N.M.;

aunque se han presentado algunas excepciones, las serpientes que causan afección a la salud humana, se les denominan “ponzoñosas”, este grupo incluye las familias: Viperidae, conformada por los géneros *Bothrops* spp, *Crotalus* spp, *Lachesis* spp, *Agkistrodon* spp; la Elapidae propia de las corales; *Colubridae* inofensivas en su mayoría, exceptuando las del género *Philodryas* spp. (2,3). La familia *Viperidae* conocidas como víboras de foseta, son venenosas, pueden causar lesiones permanentes e incluso la muerte. En Colombia esta familia está representada por siete géneros con 18 especies, siendo el principal causantes de ofidismo *Bothrops* spp (2,4). A la familia Elapidae se le conoce como corales por presentar coloración llamativa, con anillos negros, rojos, amarillos o blancos, el veneno es mortal si la persona accidentada no recibe el tratamiento adecuado, para Colombia se registran tres géneros de corales siendo estos *Pelamisp* spp, *Leptomicrurus* spp y *Micrurus* spp con 28 especies aproximadamente (2,5,6).

Características generales de los venenos

Los venenos cumplen función de estrategia para alimentación o defensa, son mezclas de moléculas químicas, de diferente naturaleza, que interactúan con procesos metabólicos de la presa; los efectos de estas toxinas atacan los mecanismos fisiológicos más vulnerables y asequibles, como la transmisión neuromuscular, circulación sanguínea y permeabilidad de las membranas celulares; la mayoría de estas sustancias están compuestas por moléculas peptídicas y no peptídicas, que tiene como blanco enzimas, receptores específicos, canales iónicos y membranas celulares (7). Los venenos se clasifican por el efecto que causan en el sistema sobre el cual actúa, siendo estos: neurotóxicos, hemotóxicos, miotóxicos.

Venenos neurotóxicos

Contiene neurotoxinas, que actúan en mecanismos y procesos fisiológicos de las neuronas y la unión neuromuscular; las que intervienen en el sistema de trans-

misión colinérgica ya sea agonistas o sinergistas de la acetilcolina; las agonistas se encargan de bloquear los receptores post-sinápticos nicotínicos, la α neurotóxica responsable de este efecto, se une al receptor colinérgico en musculo esquelético, impidiendo la neuro-transmisión; en condiciones normales, esto conlleva a una despolarización de la placa terminal muscular, lo cual termina con la contracción del musculo (7,8,9,10). La Fosfolipasa-A2 (PLA2) bloquea la terminación nerviosa, mediante unión a la membrana de receptores neurales, catalizando la hidrólisis de fosfolípidos, produciendo fosfolípidos y ácidos grasos, estos compuestos cambian la conformación de la membrana provocando una mayor difusión de vesículas sinápticas a través de hemifusión intermedia, con la liberación de neurotransmisores y la inhibición simultánea de la vesícula y su reciclaje; en una etapa posterior otros cambios se llevan a cabo en la terminal nerviosa, como el aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones e internalización de toxinas, menoscabándose la integridad funcional y estructural de la terminal nerviosa (11). Las toxinas sinérgicas tienden a facilitar e incrementar la concentración de Acetilcolina (ACh) en la sinapsis, cuya de actuación es sobre los canales iónicos prolongando la duración del potencial de acción o la estimulación de la exocitosis del neurotransmisor o por la inhibición de la hidrólisis de ACh (7).

Venenos hemotóxicos

Distintos tipos de venenos actúan sobre el sistema hemostático, (células que expresan factor tisular) ya sea activando o inhibiendo el sistema de coagulación o actuando sobre el sistema fibrinolítico, la acción tóxica a nivel celular da lugar a hemólisis causada por enzimas proteolíticas, esta se produce por dos mecanismos, una acción directa, en la cual enzimas actúan sobre la constitución del glóbulo rojo, afectando esta y aumentando su volumen por alteración de la membrana celular, reduciendo su vida media; y una acción indirecta, al transformar la lectina e isolectina. Es importante destacar que la acción hemolítica de los venenos depende de la concertación de

estos y la especie, en serpientes de género *Crotalus* spp, la hemólisis en un proceso rápido mientras que en el género *Vipera* spp, es lento (12), en ambos casos se ocasionan complicaciones como síndrome urémico hemolítico (13) y como responsables de estos efectos tenemos a las serinproteinasas, nombre dado a la superfamilia de proteínas con amplia gama de funciones biológicas, y que se caracteriza por la inhibición de la proteasas de SERINA (14,15), y metaloproteinasas, caracterizándose por trastornos sistémicos tales como la hemorragia y coagulopatía (16).

Métodos

Se realizó revisión bibliográfica implementando el uso de buscadores especializados en literatura biomédica como PubMed, Google académico, Pro Quest, entre otros. Así mismo la consulta de accidentes ofídicos en la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC, Instituto Nacional de Salud-INS, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica-SIVIGILA y Ministerio de Salud.

Discusión

Se abordó la situación del accidente ofídico a nivel nacional a partir de la información suministrada por la página del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica-SIVIGILA del INS (Instituto Nacional de Salud), para los periodos comprendidos entre los años 2011 a 2015.

Accidente ofídico para el periodo 2011

El informe para este periodo se realizó con un total de 4455 casos, siendo el género masculino (69,7%) el de mayor ocurrencia, situación atribuible a actividades laborales de desempeño agrícola (39,5%), recolección de desechos, deportivas o de recreación, entre ellas las caminatas; la relación fue de 2,3 hombres por cada mujer. La casuística fue mayor en el área rural (64,1%). En promedio los accidentes se presentaron en personas con promedio de 31 años de edad, siendo la población de

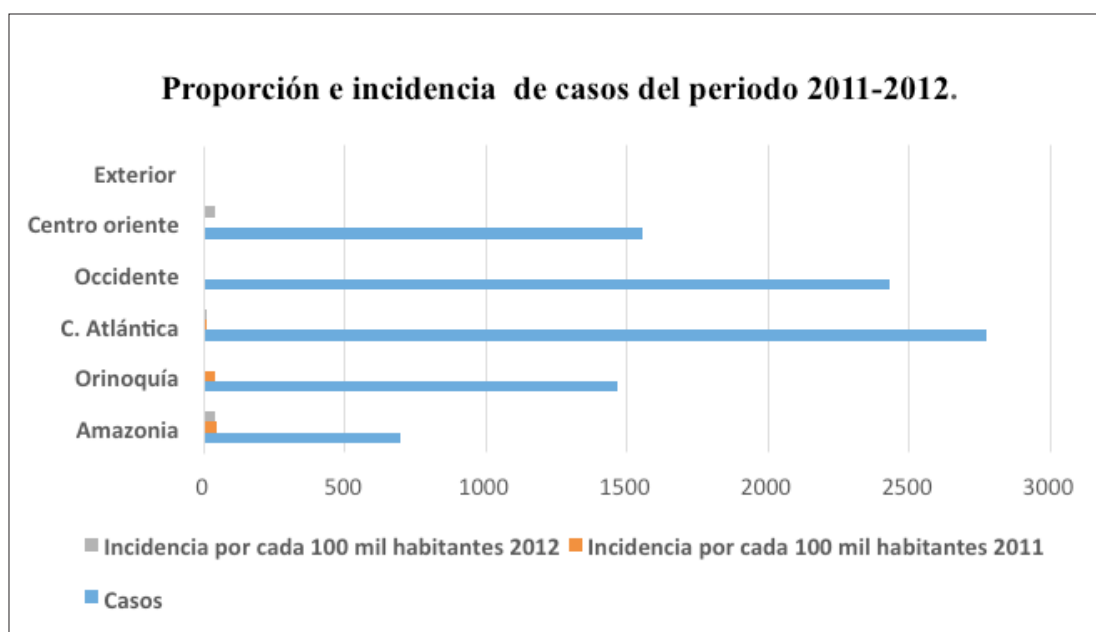


Figura 1. Proporción e incidencia de casos del periodo 2011-2012

10 a 14 años la más afectada. Las serpientes agresoras fueron identificadas en el 79,9% de los casos, sin embargo, su captura solo fue posible en el 44,6%. Por género, sobresalen los accidentes que fueron ocasionados por *Bothrops* spp, 2668 accidentes y llama la atención que once casos procedentes de los departamentos de Atlántico, Boyacá, Cauca, Norte de Santander, Santander y Sucre, se clasificaron de ser causados por serpientes agresoras de género *Pelamis* spp, serpiente acuática, propia de la costa pacífica. Los departamentos con mayor índice de accidentes fueron: Antioquia, Bolívar, Cesar, Córdoba, Norte de Santander y Meta, sin embargo; el comportamiento de la incidencia es diferente siendo Vaupés, Amazonas, Guaviare, Arauca y Casanare los departamentos con mayor número de reportes (17).

Accidente ofídico para el periodo 2012

El informe incluyó un total de 4526 accidentes, los cuales se asociaron a actividades laborales agrícolas, recolección de desechos o desplazamientos a diferentes

zonas (caminatas), el 70% de los casos se presentó en el género masculino, con una relación de 2,34 hombres por cada mujer. Las serpientes involucradas fueron de los género *Bothrops* spp, (2.717 casos), *Pelamis* spp (18 reportes), en los departamentos de: Atlántico, Bolívar, Boyacá, Caldas, Córdoba, Magdalena, Norte de Santander y Santander, situación que merece ser analizada, debido a que este género de serpiente es propio de la costa pacífica y *Lachesis* spp (13 accidentes).

La casuística de reportes ofídicos sigue presentándose con mayor proporción para el departamento de Antioquia, en tanto que la región sigue siendo la Costa Atlántica. El género de la serpiente agresora, fue reportado para el 81,6% de los casos, sin embargo, aún se presenta dificultad la clasificación del ofidio involucrado, principalmente por desconocimiento de la totalidad de la ofidiofauna de las diferentes regiones del territorio nacional, no obstante los cuadros clínicos presentan manifestaciones características que permiten dar manejo terapéutico adecuado en la totalidad de los casos (18) (Ver Figura 1).

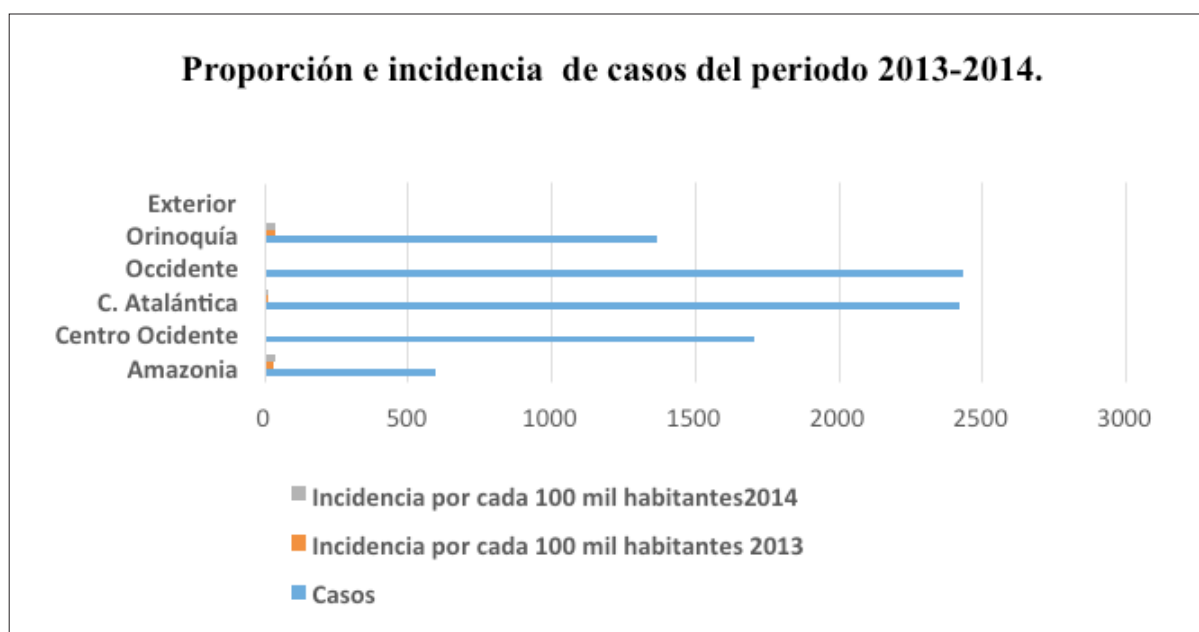


Figura 2. Proporción e incidencia de casos del periodo 2013-2014

Accidente ofídico para el periodo 2013

El informe incluyó 4399 casos, las personas lesionadas de mayor frecuencia fueron hombres (70,4 %), con una razón de 2,4 hombres por cada mujer; situación ligada a actividades laborales o residencia en zonas rurales (centro poblado y rural disperso) donde aconteció el 77,5 % de los accidentes, el rango etáreo fue de 60 a 64 años y 15 a 19 respecto a proporción de casos. Las regiones Costa Atlántica y Occidente, presentaron la mayor casuística, siendo similar al comportamiento del periodo anterior; de igual manera Antioquia nuevamente presentó la mayor frecuencia. En dos terceras partes del total de los municipios a nivel nacional, se presentó al menos un caso de ofidiotoxicosis, siendo Montería (Córdoba), el que aportó el mayor acumulado. No obstante, según los cálculos por densidad poblacional las regiones de Orinoquía y Amazonía presentaron la ocurrencia superior a la proporción de la incidencia nacional, Vaupés superó diez veces la casuística nacional por cada cien mil habitantes. Para el periodo 2013 se

presentaron 2677 lesionados por serpientes del género *Bothrops* spp, destacándose los departamentos de Antioquia, Norte de Santander, Meta, Bolívar y Cesar.

La incidencia fue de 5,7 casos por 100 000 habitantes; para los departamentos de Vaupés, Guaviare, Amazonas, Vichada y Casanare por el género *Bothrops* spp. (19).

Accidente ofídico para el periodo 2014

El informe registró 4.232 casos, los accidentados fueron en relación 7 hombres por cada 3 mujeres; atribuyéndose a labores rurales en el 61,3% de las situaciones. La identificación del género de las serpientes dependió de la información suministrada por el paciente al profesional de salud que atendió el evento, de esta manera el 59,9% correspondió al género *Bothrops* spp, 2,1% a *Crotalus* spp, 3,7% a otros, para el 32,2% no fue posible su identificación del espécimen agresor. Las regiones de la Orinoquía, Amazonía y Costa Atlántica, fueron las de mayor afección por proporción de casos e incidencia por cada

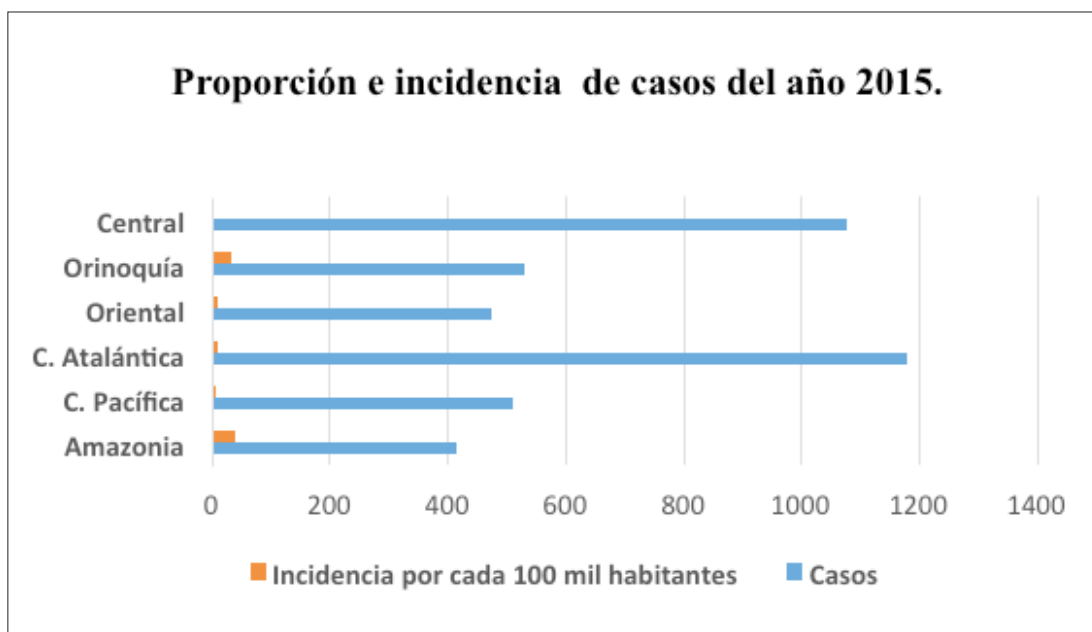


Figura 3. Proporción e incidencia de casos del año 2015

100.000 habitantes, esto debido probablemente, entre otras causas a las condiciones ecoepidemiológicas que favorecen la presencia y abundancia de los ofidios venenosos en dichas regiones (20) (Figura 2).

Accidente ofídico para el periodo 2015

El registro fue de 4201 reportes, con una casuística del 70,5 % para el género masculino, en comparación con las mujeres el Riesgo Relativo-RR, fue de 2,4 (IC 95% 2,2 – 2,6) para accidentes ofídicos; en cuanto a la distribución por área de residencia el 78 % ocurrió en la rural dispersa y en comparación con las zonas urbanas, se calculó un RR de 11,5 (IC 95% 10,7 – 12,3). La edad promedio de sufrir un accidente ofídico se estimó en 32,6 años, con una media de 30 años y la mínima fue para un año y la máxima de 99. El 19,4 % de los eventos, se presentaron en menores de 15 años y el 49,7% de 30, demostrándose que la población de mayor afección sigue siendo la joven. La identificación del género de las serpientes agresoras dependió de la

información suministrada por el paciente al profesional de salud que atendió el caso, de esta manera el 64% se atribuyó al género *Bothrops* spp, 3,2% a otros y el 27,6 % no fue posible la identificación. Los departamentos que presentaron 100 o más casos para el periodo epidemiológico fueron; Antioquia, Córdoba, Bolívar, Meta, Norte de Santander, Cesar, Chocó, Santander, Caquetá, Arauca, Casanare, Sucre, Cauca, Huila, Putumayo y Nariño (3) (Figura 3).

Tratamiento

El tratamiento para el ofidismo es la administración de antídotos de los cuales en el mercado se dispone de dos tipos, unos denominado sueros antiofídicos, cuya composición es basada en inmunoglobulinas purificadas a partir de plasma de equinos hiperinmunizados con dosis mínimas de veneno, los otros antídotos son los faboterápicos, basados en anticuerpos purificados a partir del plasma de animales a los cuales se les denomina de tercera generación, libre de virus altamente purificado

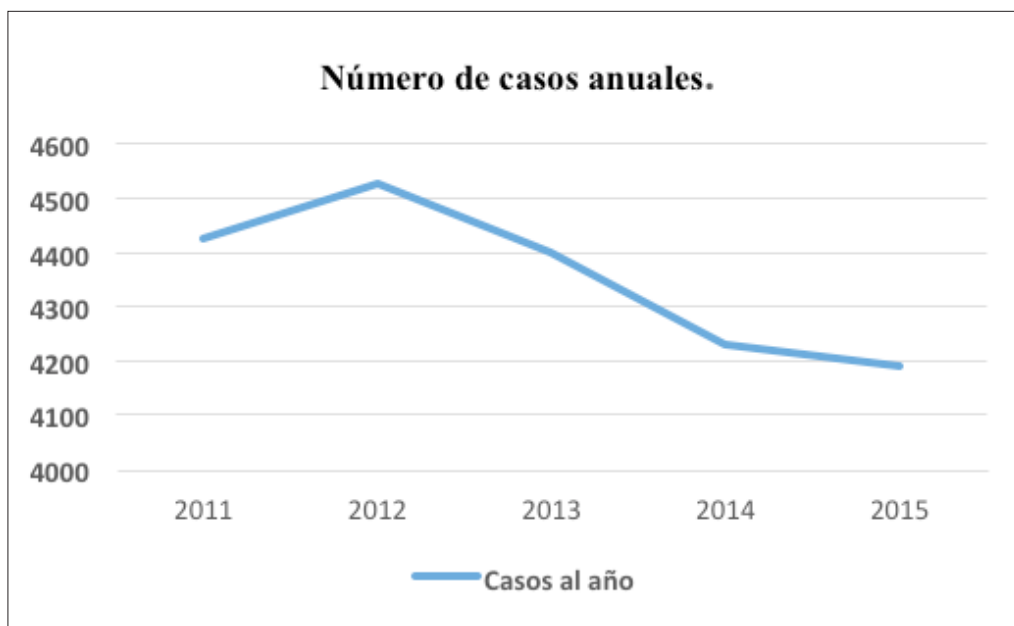


Figura 4. Número de casos anuales 2011-2015

mediante el proceso de digestión enzimática para eliminar el fragmento cristizable de los anticuerpos, obtenido el fragmento de unión al antígeno encargado de neutralizar las toxinas de los venenos, eliminando así la probabilidad de presentarse reacciones alérgicas graves como el choque anafiláctico (23).

Para hacer uso de antídotos como suero antiofídico se debe realizar previamente un análisis completo del evento para clasificar la severidad y evaluar las manifestaciones sistémicas para el abordaje terapéutico temprano, sumado a esto se deben tener en cuenta las medidas iniciales, las hospitalarias y paraclínicos relevantes para ampliar el panorama de lo que le ocurre al paciente y de este modo escoger de manera concreta el antídoto que se adecue mejor a sus necesidades (24).

En Colombia se dispone de suero antiofídico polivalente efectivo en accidentes ocasionados por los géneros *Bothrops* spp y *Crotalus* spp, ofidios de mayor distribución en el territorio nacional (25), no obstante, para los accidente causados por las especies del género *Micrurus* spp, presenta inconvenientes por la especi-

ficidad de los sueros y la escasez de estos en el país, debiéndose importarse del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica o Instituto Butantan de Brasil (26).

Medidas Preventivas

Es importante recalcar la necesidad del desarrollo de un programa de atención primaria que incluya atención en todos los niveles, para de esta manera garantizar no solo un mejor aprovechamiento de los recursos médicos (anti-venenos, personal de salud, atención prioritaria a los pacientes y buen manejo de estos) con el fin de reducir la mortalidad y mejorar la atención de los pacientes (22). Entre las medidas preventivas se deben hacer énfasis en:

1. Familiarizar a la población expuesta al riesgo sobre las características morfológicas, ecológicas y biológicas de los ofidios en forma didáctica, en las áreas comprobablemente ofidiógenas con inspección frecuente de viviendas, locales, depósitos, cajones, canastos, retretes, calzado entre otros.
2. Uso de vestimenta apropiada como pantalón largo, botas o calzado cerrados de materiales preferiblemente

de cuero, en especial cuando se realizan actividades en áreas boscosas, herbazales, zonas inundadas, sendas; evitando introducir las manos en los huecos de los árboles, cuevas y nidos de animales; no sentarse en el suelo, troncos de árboles o rocas, sin previa observación del entorno; tener especial precaución, al defecar y orinar en campo abierto.

3. Extremar especial cuidado al encontrarse en las márgenes de cuerpos de agua, mantener las viviendas protegidas contra la entrada de serpientes (puertas cerradas, no dejar espacios entre el borde inferior de las puertas y el piso, si existieran orificios en las paredes sellarlos), tener a mano un botiquín con los medicamentos necesarios para este tipo de emergencia en las áreas ofidiógenas (21).

Conclusión

Con base en la casuística anual, es apreciable que no se presenta una reducción significativa del accidente ofídico entre el periodo 2011-2015, siendo más frecuente en la población que desarrolla actividades a nivel rural y en especial en las regiones de la Orinoquía, Amazonía y Costa Atlántica y en particular en los departamentos de Antioquia, Córdoba, Bolívar, Meta, Norte de Santander, Cesar, Chocó, Santander, Caquetá, Arauca, Casanare, Sucre, Cauca, Huila, Putumayo y Nariño. Los accidentes por ofidismo están relacionados en mayor proporción con los género *Bothrops* spp, *Crotalus* spp y *Pelamis* spp y la población de mayor afección es del género masculino en edad productiva laboral (Figura 4).

Referencias

1. Walteros D., Paredes A., León L. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Accidente Ofídico. Versión 02. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
2. Botero D., Restrepo M. Parasitosis Humanas. 5ta edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012.
3. León L. Informe del evento accidente ofídico hasta el periodo epidemiológico XIII, Colombia, 2015. Versión 02. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
4. Serpentario Nacional de Colombia [Internet]: Viperidae; c2016 [updated 2016; cited 2016 May 16]. Available from: <http://www.serpientesdecolombia.com/old/serpientes/viperidae/>
5. Serpentario Nacional de Colombia [Internet]: Elapidae; c2016 [updated 2016; cited 2016 May 16]. Available from: <http://www.serpientesdecolombia.com/old/serpientes/elapidae/>
6. Serpentario Nacional de Colombia [Internet]: Colubridae; c2016 [updated 2016; cited 2016 May 16]. Available from: <http://www.serpientesdecolombia.com/old/serpientes/colubridae/>
7. Peña Acevedo LM (medica)., Arroyave Hoyos CL., Aristizabal Hernandez JJ., Gomez Calzada UE. Toxicología clínica. CIB (Corporacion para Investigaciones Biologicas); 2010.
8. R. Kornhauser., A.J. Hart., S. Reeve., A.I. Smith., B.G. Fry WCH. Variations in the pharmacological profile of post-synaptic neurotoxins isolated from the venoms of the Papuan (*Oxyuranus scutellatus canni*) and coastal (*Oxyuranus scutellatus scutellatus*) taipans. *Neurotoxicology*. 2010;31:239-43.
9. H.R. Arias. Topology of ligand binding sites on the nicotinic acetylcholine receptor. *Brain Res*. 1997;25:133-91.
10. Ostrowski M., Porowinska D., Prochnicki T., Prevost M., Raynal B., Baron B., et al. Neurotoxic phospholipase A2 from rattlesnake as a new ligand and new regulator of prokaryotic receptor GLIC (proton-gated ion channel from *G. violaceus*). *Toxicon*. 2016 116:63-71.
11. de Carvalho ND., Garcia RC., Kleber Ferreira A., Rodrigo Batista D., Carlos Cassola A., Maria D., et al. Neurotoxicity of coral snake phospholipases A2 in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 2014;1552:1-16.
12. Fernando Bergillos F. Toxinología Clínica. Lesiones por picaduras y mordeduras de animales, Volume 1. 600 p.
13. Contreras E., De La Rubia J., Del Río-Garma J., Díaz-Ricart M., García-Gala JM., Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
14. Oliveira JPC., Salazar N., Zani MB., de Souza LR., Passos SG., Sant'Ana AM., et al. Vioserpin, a serine

- protease inhibitor from *Gloeobacter violaceus* possibly regulated by heparin. *Biochimie*. 2016;127:115–20.
15. Cooley J., Takayama TK., Shapiro SD., Schechter NM., Remold-O'Donnell E. The Serpin MNEI Inhibits Elastase-like and Chymotrypsin-like Serine Proteases through Efficient Reactions at Two Active Sites. *Biochemistry*. 2001;40(51):15762–70.
 16. Wu P-L., Lin C-C., Lin T-H., Lee M-S., Wu W-G. Distal M domain of cobra ADAM-like metalloproteinase mediates the binding of positively charged cysteine-rich domain to $\alpha v \beta 3$ integrin in the suppression of cell migration. *Toxicon* [Internet]. 2016 Aug [cited 2016 May 17];118:1–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004101011630109X>
 17. Paredes A. *Informe del evento accidente ofídico, hasta el periodo epidemiológico 13 DE 2011*; Versión 00. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
 18. Paredes A. *Informe del evento accidente ofídico final año 2012* ;V ersión 01. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
 19. Paredes A. *Informe del evento accidente ofídico, colombia, 2013*; Versión02. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
 20. León L. *Informe final del evento accidente ofídico Colombia, Año 2014*; Versión 02. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2014.
 21. De mordeduras por serpientes. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 16(3), 369-383. Recuperado en 25 de julio de 2016, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300014&lng=es&tlng=es
 22. Sanabria P., González L., Paredes O. Artículo de trabajo norma social (1). *Rev MED*. 2013;21(Abril 16 de 2013):8.
 23. Sarmiento K. Aspectos bioquímicos del accidente ofídico. *Universitas médica* 2012; 53(1): 68-82
 24. Castrillón-Estrada D., Acosta J., Hernández-Ruiz E., Alonso L. Envenenamiento ofídico. *Salud uninorte* 2007; 23(1): 96 -111
 25. Salcedo P. *Guía de tratamiento de urgencias: Accidente ofídico*. Fundación cardioinfantil. Bogotá; (S.F.) http://www.aibarra.org/apuntes/criticos/guias/trauma-ojos-ork/accidente_ofidico.pdf (último acceso 25 de Julio de 2016).
 26. Instituto Nacional de Salud. Suero antiofídico polivalente. (S.F.) consultado el 25 de Julio de 2016. Disponible en <http://www.ins.gov.co/Documents/>

PACIENTE IMAGINARIO

Nora Esther Mejía Pereira, MD.

Médico General Egresada de la Universidad Militar Nueva Granada

Paciente femenino de 37 años de edad, casada, natural y residente de Cali, trabaja como publicista.

Motivo de Consulta

“Me duele el estómago y vomité sangre”.

Enfermedad Actual

Paciente femenina quien consulta por cuadro clínico de 4 meses de evolución, consistente en aparición de dolor abdominal difuso, asociado a pérdida del apetito, pérdida de 5 kg (sin intentar perder peso voluntariamente), sensación de llenura después de pequeñas ingestas de comida, asociado a acidez y náuseas. Refiere que ha presentado leve disfagia para líquidos y sólidos en la última semana.

Hace dos horas presentó vómito con pintas de sangre (hematemesis) asociado a dolor en epigastrio.

Antecedentes

Patológicos: Niega. *Quirúrgicos:* Niega. *Alérgicos:* Penicilina. *Tóxicos:* Cigarrillos 8 paquetes/año durante 10 años, bebedora ocasional. *Hospitalarios:* Niega hospitalizaciones. *Familiares:* Padre con enfermedad coronaria a los 51 años. *Transfusionales:* Niega, Grupo sanguíneo A+. *Ginecológicos:* G1P1C0.

Revisión por Sistemas

- Cardiopulmonar: Clase funcional I/IV, niega dolor torácico, no disnea, adecuada tolerancia al decúbito.
- Gastrointestinal: Hábito intestinal diario, presentó deposiciones melénicas hace una semana a las que no les dio importancia por tratarse de caso aislado.
- Genitourinario: Diuresis positiva, sin síntomas irritativos, sin cambios macroscópicos en la orina.
- Osteomuscular: Refiere debilidad osteomuscular leve generalizada.
- Piel y Faneras: Leve palidez generalizada.

Examen Físico

Paciente en buen estado general, afebril, hidratada, con signos vitales:

TA: 102/60 mm Hg, **FC:** 112 lpm, **FR:** 19 rpm, **SAO₂:** 89 %, **FIO₂:** 21%, **T:** 36.5°C.

- Cabeza y Cuello: Escleras anictéricas, conjuntivas hipocrómicas, mucosas húmedas, no cianosis peribucal, con leve palidez mucocutánea, cuello móvil, sin adenopatías.

- Tórax: Simétrico, sin signos de dificultad respiratoria, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni galope, ruidos respiratorios de adecuada intensidad, sin agregados.
- Abdomen: Ruidos intestinales presentes, blando, no doloroso a la palpación, se evidencia masa de aproximadamente 3 cm en epigastrio, hepatomegalia leve, se evidencia ganglio periumbilical, sin irritación peritoneal.
- Extremidades: Eutróficas, sin edema, con adecuado llenado capilar.
- Neurológico: Paciente alerta, orientada en las tres esferas mentales, sin déficit sensitivo ni motor aparente, ROT ++/++++, Fuerza muscular 5/5 en 4 extremidades, no signos meníngeos, sin signos de focalización.

Paraclínicos

- Hemograma: Leucocitos: 8.300, N: 62.4 %, L: 31.2 %, M: 4 %, Hto: 34 %, Hb: 10 g/dl, VCM: 61fL, HCM: 20pg, Plaquetas: 236000.
- Endoscopia: Engrosamiento focal de la pared gástrica transmural, contorno parietal liso y sin compromiso del plano graso perigástrico, comprometiendo menos de un tercio de la extensión del tumor.
- Biopsia Gástrica: Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.
- TAC Abdominal con Doble Contraste: Se evidencia masa gástrica con compromiso metastásico hepático.

Evolución

- Se ingresa paciente con diagnóstico inicial de hemorragia de vías digestivas altas, asociado a dolor abdominal en estudio.
- Se realizan estudios complementarios como la esofagoduodenoscopia, por medio del cual se realizan múltiples biopsias a lesiones encontradas en la mucosa gástrica, se confirma por histología el diagnóstico de adenocarcinoma.
- Se evidencia también en el hemograma: anemia microcítica, compatible con sangrado crónico aunque algunos casos de cáncer gástrico cursan con anemia perniciosa por mal absorción de la vitamina B12.
- Se procede a realizar más estudios de extensión para determinar compromiso de otros órganos, ya que se evidencia hepatomegalia y adenopatía periumbilical (que se consideran de mal pronóstico) evidenciando metástasis hepáticas.
- Se realiza como tratamiento resección gástrica de la masa para clasificar y según lo encontrado en histología se considerará la necesidad de quimioterapia o radioterapia.

Preguntas

1. ¿Qué tan frecuentes son los casos de cáncer gástrico?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para contraer cáncer gástrico?
3. ¿Cuál es la clasificación del cáncer gástrico?
4. ¿Qué epónimo recibe el ganglio periumbilical? ¿Clínicamente que significa?

ENTORNO

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA,
UN AMINOACIDOPATÍA FRECUENTE EN COLOMBIA

Alfredo Uribe Ardila, Ph.D.

Introducción

La glicina es un aminoácido no esencial (1) cuya biosíntesis puede darse a partir de la serina. Su sencillez estructural (un Hidrogeno como radical) contrasta con su participación metabólica, en razón a la gran variedad de compuestos de los cuales es precursor directo o indirecto. Su metabolismo está acoplado a funciones predominantemente sintéticas (1,2) (Ver figura 1).

En los procesos metabólicos que involucran a la glicina, la principal reacción es la interconversión Glicina $\leftrightarrow$ Serina, debido a que es el entronque principal, una vez que el aminoácido está dentro del sistema (3,4). Evidencias definitivas de dicho proceso fueron registradas por experimentos en los cuales se administra glicina marcada en forma endovenosa, apareciendo rápida y posteriormente serina marcada (3,4).

El sistema que compromete la conversión de glicina en serina, se estudió primero en células hepáticas y con mayor amplitud, en el metabolismo del *Peptococcus glycinophilus*, donde se encontró que la producción de serina a partir de glicina dependían de Fosfato de Piridoxal, NAD y el Ácido Tetrahidrofólico como estimuladores de la reacción (6).

1 El término hace referencia a aminoácidos que la bioquímica corporal puede sintetizar y que no necesitan hacer parte de la ingesta proteica.

Sin embargo, al margen de esta importante interconversión que provee al sistema de, diversos recursos metabólicos, es el clivaje oxidativo de la Glicina a CO₂ y Amonio

la vía catabólica principal de este aminoácido, una reacción reversible que es llevada a cabo por un complejo multi-enzimático de localización mitocondrial denominado Sistema de Clivaje de la Glicina (SCG), descrito por primera vez en 1966 en células hepáticas y cuya actividad deficiente ha sido relacionada a un desorden hereditario del metabolismo denominado **Hiperglicinemia no Cetósica** (1,3,4).

El sistema de Clivaje de la glicina está compuesto por cuatro moléculas proteicas independientes, tres enzimas y una proteína transportadora (7). Los componentes catalíticos del complejo incluyen la proteína P (Decarboxilasa dependiente de Fosfato de piridoxal), Proteína T (Amino-metil Transferasa) y Proteína L (Dihidrolipoamida Deshidrogenasa). La proteína transportadora es denominada proteína H, un complejo dependiente de ácido lipóico. (Ver Figura 2) La literatura mundial ha documentado mutaciones en las proteínas P, T y H, como causantes de fenómenos hiperglicinémicos no cetósicos, siendo un 80 % de los casos relacionados a actividad deficiente de Glicina decarboxilasa o proteína P (8).

Hiperglicinemia No Cetósica, Un error en el metabolismo de la Glicina

La hiperglicinemia No cetósica (HNC) es un Error Innato del Metabolismo de los aminoácidos de carácter autosómico recesivo, cuya principal característica es la acumulación de grandes cantidades de glicina en los fluidos corporales, en razón a un defecto molecular en las proteínas P, T y H que comprometen el sistema de clivaje anteriormente descrito (9,10).

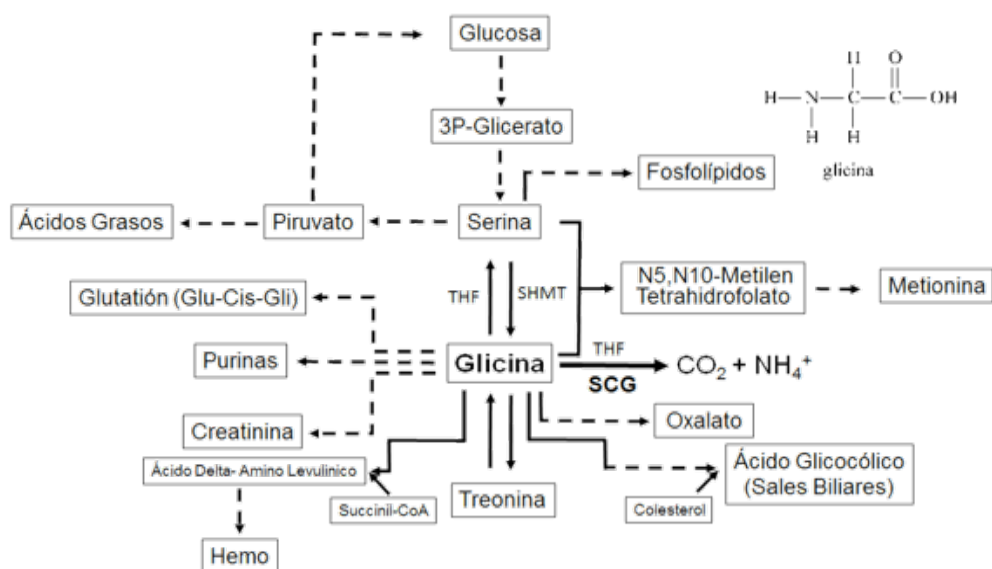


Figura 1. Destinos Metabólicos de la Glicina. La imagen muestra la versatilidad metabólica de la glicina y su relación a la serina como entronque metabólico. SCG= Sistema de Clivaje de la Glicina, SHMT= Serina Hidroximetil Transferasa, THF= Tetrahydrofolato. (Imagen tomada y Adaptada de Narkewicz et al., 1996).

El primer paciente descrito para esta deficiencia se documentó por Gerritsen y cols, en 1965, un reporte de caso que describe un varón de 5½ años con cuadro convulsivo refractario a tratamiento, severo retardo mental y espasticidad. Los estudios bioquímicos revelaron una Hiperglicinemia e Hiperglicinuria marcada con hipo oxaluria, lo que llevo a concluir a los autores, que podría tratarse de un efecto enzimático en la oxidación de Glicina (11).

El fenotipo clásico de la HNC es el de una enfermedad arrolladora y amenazante en los primeros días de vida. Muchos de los pacientes afectados parecen normales al nacer y después de un corto periodo de normalidad aparente - el cual puede o no esperar el inicio de la vía oral-, se da inicio a un cuadro de letargia y/o convulsiones (3). El estado de conciencia se deteriora entonces hasta el coma profundo y con regularidad entre 36 a 72 horas después de haber iniciado los síntomas el paciente está completamente sin respuesta y flácido, sobreviene la apnea y a menos que sea intubado y sostenido con ventilación mecánica el neonato muere rápidamente (3,8,10,12).

La mayoría de los pacientes mueren prematuramente, algunos son ventilados lo suficiente para determinar el diagnóstico, otros mueren a pesar de la ventilación continuada. Es probable, de acuerdo a la escasa casuística que algunos pacientes mejoren su actividad respiratoria sin asistencia. Sin embargo, a pesar de la reanudación de la respiración espontánea muchos pacientes no manifiestan evidencia de desarrollo intelectual (3,8-10,12).

La HNC muestra una amplia expresión fenotípica, siendo la forma neonatal la de mayor frecuencia (13). El curso natural de la enfermedad fue ejemplificado por uno de los primeros neonatos que reporta la literatura, quien fue diagnosticado al cuarto día de vida y que necesitó ser conectado al ventilador a cumplir sus primeras 72 horas de nacido. A la anormalidad respiratoria le siguió un cuadro de espasmos mioclonicos que avanzó a síndrome convulsivo refractario a tratamiento. Se documenta una supervivencia hasta los siete meses, con hipotonía marcada y retardo severo del neurodesarrollo, el paciente fallece en una crisis convulsiva (3,13-15).

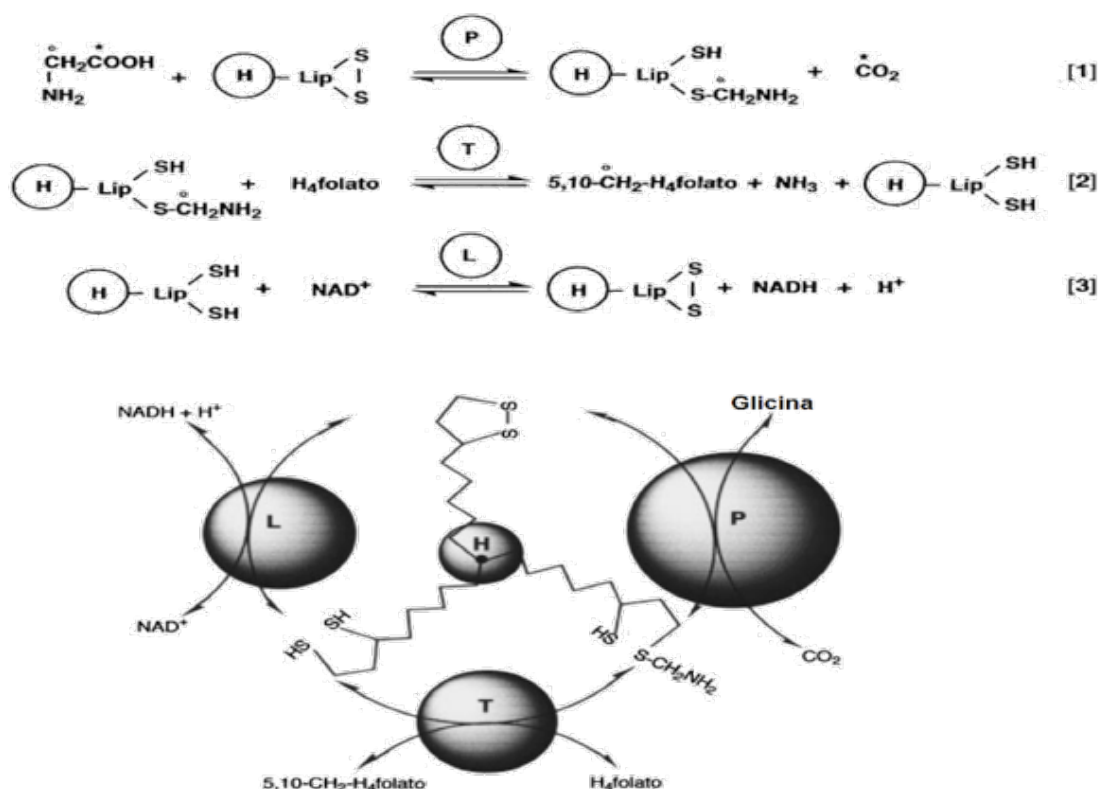


Figura 2. Sistema de Clivaje de la Glicina (SCG). La secuencia muestra (Reacción/Esquema) desde la decarboxilación hasta la producción de 5,10 Metilen tetrahidfolato. Proteína P (Decarboxilasa dependiente de Fosfato de piridoxal, Codificada: Cromosoma 9, p24.1), Proteína T (Aminometil Transferasa codificada en el cromosoma 3 p21.1–21.2), Proteína H (Proteína Transportadora, Codificada en el Cromosoma 16 q23.2) Proteína L (Dihidrolipoamida Deshidrogenasa, codificada 7q31.1, No asociada a fenómenos a Hiperglicinemia no Cetósica). Imagen tomada y Adaptada de Kikuchi et al., 2008.

Un curso similar ha sido reportado en la mayoría de los pacientes y es lo que se considera la presentación clásica. De otro modo, se han reportado casos de curso insidioso y fulminante, donde la muerte se produce en las dos primeras semanas de vida (como máximo) aunque se tomen medidas heroicas en el manejo de los síntomas (3,13-15).

El primer interrogante que sobresale al ver el curso catastrófico de la enfermedad y la simpleza del aminoácido acumulado, es cuál es su efecto ¿Porque su nivel de toxicidad?

La respuesta se orienta a que los marcados niveles de glicina en el sistema nervioso central generan la activación de receptores clásicos a nivel de medula espinal y

glutaminérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) de corteza. En el primer caso su función es inhibitoria y el sobre estímulo de la glicina desencadena la apnea e hipo, mientras que en el segundo grupo su función es excitadora, lo que genera una sobre activación que conlleva al daño cerebral y convulsiones (10,13).

Hiperglicinemia No Cetósica, Aspectos Bioquímicos

Los valores plasmáticos de glicina en pacientes con HNC muestran un marcado incremento. En el seguimiento del paciente reportado por Gerritsen y col. 1965, la concentración fluctuó entre 920 a 1240 μM ($\text{VR} = 243 \pm 20 \mu\text{M}$). En una serie de 31 pacientes reportados por la literatura mundial el promedio fue de $1000 \pm 457 \mu\text{M}$. Otro

estudio hecho en Finnish con 19 casos la concentración promedio fue de $780 \pm 27 \mu\text{M}$ (11,15-18).

La excreción de glicina en estos pacientes suele ser muy elevada, la literatura reporta casos de valores urinarios de 1 – 3 gr de glicina en 24 horas ($\text{VR} = \leq 0,1\text{g} / 24 \text{ horas}$). Sin embargo, la muestra de orina no es el mejor material de análisis, debido a que los pacientes son frecuentemente estudiados cuando presentan la crisis y reciben grandes cantidades de líquidos parenterales. Bajo estas circunstancias la excreción de glicina en individuos hiperglicinéuticos puede llegar a ser normal (3,4).

Las concentraciones de glicina en LCR se encuentran elevadas en la HNC, los pacientes reportados en la literatura mundial muestran un valor que oscila de 130 a 360 μM . Los reportes de caso del estudio de Finnish presentan un promedio de 93 μM ($\text{VR} = \text{Hasta } 13 \mu\text{M}$). Ahora, la proporción o relación de concentración entre el LCR y plasma es muy elevada en los individuos afectados con HNC y está íntimamente ligada con el pronóstico. En una serie de 12 pacientes analizados dicha relación (LRC/Plasma) fue de 0.17 ± 0.09 ($\text{VR} = \text{hasta } 0.02$) (3,4,15-18).

Hiperglicinemia No Cetósica en Colombia, una aminoacidopatía frecuente.

La HNC es considerada en forma general una alteración de baja frecuencia con una incidencia general de 1:250.000 r.n. (3,4), lo que lleva concluir en primera instancia que su detección debe ser una situación exótica en nuestro medio. Sin embargo, la frecuencia encontrada en estudios de alto riesgo ofrece una perspectiva diferente, mostrando que el número de reportes en Colombia es mayor comparado con otras aminoacidopatías que son consideradas comunes en otros países, por ejemplo la fenilcetonuria.

Los primeros reportes en Colombia, incluyen una recopilación de ocho casos de presentación neonatal, con un rango de detección entre 24 horas a tres semanas de vida documentados por Bermudez y col. 2001, la mayoría de

los casos mostraron valores patológicos en la relación de glicina LCR/ Plasma superiores a 0,08 y detección negativa de ácidos orgánicos en orina, descartando la posibilidad de hiperglicinemias cetósicas o acidemias orgánicas en todos los individuos estudiados.

Una revisión de 9400 pacientes en tamizaje de alto riesgo para Errores Innatos del Metabolismo en Colombia por Uribe y col. 2009, muestra 14 nuevos casos detectados entre 1996 a 2008, todos de presentación neonatal con hiperglicinemia e hiperglicinuria y alteración marcada de la relación de glicina LCR/ Plasma (Rango : $0,09 - 0,375$ $\text{VR} : \leq 0,02$).

Un estudio ambispectivo reciente realizado por Trujillo y col. 2015 analiza una cohorte de pacientes remitidos a los hospitales Pablo Tobón Uribe (HPTU), San Vicente Fundación (HUSVF) y el Instituto Neurológico de Colombia entre el año 2000 a 2014 bajo criterios clínicos relacionados a HNC, dicha revisión evidencio clínicamente 20 nuevos casos, con un cuadro clínico de inicio entre las 24 a 72 horas después del nacimiento, la relación glicina LCR/ Plasma solo pudo llevarse a cabo en 12 pacientes mostrando un valor medio de 0,48 ($\text{VR} : \leq 0,02$).

Conclusiones

La evidencia es concluyente, la HNC no constituye una rareza en Colombia y es probable que en ciertas zonas del país la frecuencia pueda estar más cerca a otros reportes de la literatura mundial, como 1:53.000 (Finlandia) ó 1:63.000 (Columbia Británica, Canadá) (21). Una idea que no resulta ilógica, dado que en las revisiones posteriores de los casos reportados en forma aislada por los distintos grupos de trabajo, la mayoría de los pacientes proceden de la zona cafetera y Antioquia.

Es conveniente basados en estos primeros reportes, que se considere a estos fenómenos hiperglicinéuticos como parte fundamental de los futuros tamizajes masivos en Colombia, en razón, a que es muy probable que haya un sub registro de la enfermedad y muchos pacien-

tes mueran sin el beneficio del diagnóstico, que se justifica plenamente a la luz de una buena consejería genética.

Referencias

1. Kikuchi, G., Motokawa, Y., Yoshida, T., & Hiraga, K. Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2008;84(7),246-263.
2. Murray RK., Mayes PA., Granner DK. *Bioquímica de Harper 29a Edición*. Editorial Manual Moderno. 2005. Cap.29 Pp.285.
3. Nyhan W. Nonketotic Hyperglycinemia: In Scriver CR, Beaudet AL, Sly ws, Valle D. (Eds): *The metabolic Basis Of Inherited Disease*, 8th Edition. New York, McGraw-Hill, 2001. Pp.743-752
4. Nyhan W. Metabolism of Glycine in the normal Individual and in patients with non-ketotic Hyperglycinemia. *J. Inherited Metab.* 1982.Dis.5:105.
5. Narkewicz M., Thureen P., Sauls S. et al. Serine and glycine metabolism in hepatocytes from mid gestation fetal lambs. *Pediatr Res.* 1996.39:1085-1090.
6. Motokama Y., Kikuchi G. Glycine Metabolism by rat liver mitochondria. Reconstitution of the reversible glycine cleavage system with partially purified protein components. *Arch Biochem Biophys.* 1974;164:624
7. Fujiwara K., Motokawa, Y. Mechanism of the glycine cleavage reaction. Steady state kinetic studies of the P-protein-catalyzed reaction. *Journal of Biological Chemistry.* 1983;258(13), 8156-8162.
8. Kanno, J., Hutchin, T., Kamada, F., Narisawa, A., Aoki, Y., Matsubara, Y., & Kure, S. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *Journal of medical genetics.* 2007;44(3):e69.
9. Bermúdez M., Arteaga C., Cifuentes Y., Espinosa E., Uribe A., et al. Hiperglicinemia no cetósica (HGNC) forma típica y atípica. Presentación de casos diagnosticados en Colombia. *Pediatría* 2001;36:123-26.
10. Cifuentes Y., Bermúdez M., Arteaga C. Encefalopatía neonatal. Algo más que asfixia al nacer. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2007;55(2):126-134.
11. Gerritsen T., Kaveggia E., Waisman HA. A new type of idiopathic hyperglycinemia with hypo-oxaluria. *Pediatrics.* 1965;36(6):882-891.
12. Holmovist P., Polberger S. Neonatal non-ketotic hyperglycinemia (NKH). Diagnoses and management in two cases. *Neuropediatrics.* 1985;16:19.
13. Colombo M., Cornejo V., Raimann E. Errores innatos del metabolismo del niño. Santiago: Editorial Universitaria, 2003;3:113-114.
14. Frazier D, Summer G, Chamberlin H. Hyperglycinuria and hyperglycinemia in two siblings with mild developmental delays . *Am J. Dis Child.* 1978;132:777.
15. Trauner D., Page T., Greco C., Sweetman L., Kulovich S., Nyham W. Progressive neurodegenerative disorder in a patient with nonketotic hyperglycinemia. *J pediatr.* 1981;98:272.
16. Scriver C., White A., Sprague W., Horwood S. Plasma-CSF glycine ratio in normal and nonketotic hyperglycinemic subjects. *N Eng J Med.* 1975;293:778.
17. Von Wendt L., Hirvasniemi A., Simila S. Nonketotic hyperglycinemia. A genetic study of 13 Finnish families. *Clin Genet.* 1979;15:411.
18. Hoover-Fong, J. E., Shah, S., Van Hove, J. L. K., Applegarth, D., Toone, J., & Hamosh, A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology.* 2004;63(10), 1847-1853.
19. 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*, Vol 61 (1), Pág. 70. ISSN: 0034-8376.
20. Trujillo J., Tobon S., Ortiz B., Mesa S., Velez G., Cornejo W. Caracterización clínica, bioquímica e imagenológica en una cohorte de pacientes diagnosticados con hiperglicinemia no cetósica clásica: Estudio ambispectivo 2000-2014, Medellín, Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(4):378-384
21. Applegarth, D. A., & Toone, J. R. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000;105(1):e10-e10.

PREMIO NOBEL

UN PASO MÁS CERCA DE LAS ENFERMEDADES OLVIDADAS

Diego Fernando Reyes Blanco, Laura Alejandra Roa Culma

Los parásitos han sido desde siempre enemigos de la humanidad, causantes de diversas enfermedades representando un problema de salud mundial e impidiendo la productividad, calidad de salud y bienestar en nuestra sociedad latinoamericana y las áreas endémicas para diferentes enfermedades parasitarias a nivel mundial (1). Tras años de investigaciones, actualmente se cuenta con una terapia que ha permitido disminuir la prevalencia e incidencia de diferentes enfermedades parasitarias, gracias a los descubrimientos realizados por **Youyou Tu**, de la Academia China de Medicina Tradicional; **William C. Campbell**, de La universidad Drew New Jersey y **Satoshi Ōmura**, de la Universidad de Kitasato; todos ellos ganadores del premio nobel en Fisiología o Medicina 2015 (2).

Youyou Tu, Profesora Principal de la Academia de Medicina China Tradicional; descubrió la Artemisinina, un fármaco que ha reducido significativamente las tasas de mortalidad para los pacientes que sufren de malaria (3).

Nunca hubo descanso para seguir investigando y poder brindar al mundo una alternativa para mejorar las condiciones de salud; a sus 84 años, se convirtió en la primera mujer china en ganar este prestigioso galardón. Fue hacia los años 50' en plena Revolución Cultural china donde las escuelas y universidades cerraban sus puertas, el propio **Mao Zedong**, le pidió a **Youyou Tu** que investigara sobre la malaria. Con tan solo 39 años de edad e investigadora de la Academia de Medicina Tradicional China en Beijing, adquirió el mayor reto de su vida: encontrar la cura contra la malaria (4).

Una mujer soñadora, además de sus estudios en filosofía, se interesó por la medicina y desde su tierra natal, Ningbo, se dirigió a la capital de China para iniciar sus estudios. Años más tarde adelantó estudios en el Departamento de Farmacología y luego se trasladó a la Academia de Medicina Tradicional China. Bajo un proyecto de investigación médica, el Presidente Mao, esperaba encontrar la manera de detener la propagación de la malaria, enfermedad que cobraba la vida de cientos de soldados de sus tropas vietnamitas que luchaban en las selvas del sur y oeste de China (4).

Desde Hainan, una pequeña isla tropical al sur de China, pasó sus extenuantes jornadas de investigación con la idea de que el trabajo era su máxima prioridad; y en medio de las selva sofocante presenció cara a cara los devastadores efectos de la enfermedad transmitida por los mosquitos en los habitantes de la región: “vi un montón de niños que estaban en las últimas etapas de la malaria.....esos niños murieron muy rápido” (3).

La investigadora junto con su equipo, basados en el Manual de Prácticas Clínicas y Remedios de Emergencia de **Ge Hong**, un texto de cientos de años donde se menciona al ajenjo dulce (*Artemisia annua*), utilizado para tratar la malaria. Después de muchas pruebas de ensayo y error los investigadores identificaron el compuesto activo que atacaba los parásitos causantes de la malaria, en sangre, y que luego sería conocido como artemisinina (5).

Para probar su seguridad, la profesora **Youyou Tu** y su equipo fueron voluntarios para ingerir el extracto y pasar a

siguientes fases de estudio clínico. Uno de los resultados más notorios de su investigación mostró cómo los síntomas febriles y número de parásitos en sangre disminuían con el extracto en casos que fármacos de primera línea como la cloroquina no habían hecho efecto alguno (6).

Junto con mosquiteros impregnados con insecticida, la artemisinina se convirtió en una herramienta fundamental para contrarrestar la enfermedad parasitaria. Sus logros permitieron reducir las tasas de mortalidad por malaria en África y Asia, salvando millones de vidas. Casi medio siglo después es reconocido tan importante avance a nivel mundial. Una mujer persistente, inteligente y modesta, tan solo recuerda aquellas épocas diciendo: “fue un momento muy feliz en mi carrera como investigadora”, “No he estudiado medicina con el fin de hacer titulares, no quiero fama” (7).

El número de casos de paludismo se redujo de un estimado de 262 millones a nivel mundial en el 2000 y a 214 millones en el 2015, equivalente a un descenso del 18%. El número de muertes por paludismo a nivel mundial cayó de un estimado de 839.000 en el 2000 y a 438.000 en el 2015, equivalente a un descenso del 48%. En las zonas endémicas de África, la proporción de niños infectados con parásitos del paludismo se ha reducido a la mitad desde el año 2000 (8).

Por otro lado, **William C. Campbell**, Biólogo, Parasitólogo e Investigador Emérito de la Universidad de Drew New Jersey, ha tenido una fructífera trayectoria de investigación. En los años 50' fue investigador del Merck Institute for Therapeutic Research, luego científico Sénior y Director de Investigación y Desarrollo. En el año 2002, resultó elegido miembro de la Academia Nacional de ciencias de Estados Unidos. Es el segundo científico irlandés en ganar un premio Nobel (9).

Durante su estancia como investigador del Merck Institute for Therapeutic Research, en 1974, junto con el Instituto Kitasato en Tokio, fue suministrado un conjunto de microorganismos aislados del suelo de Japón, curiosamente uno de estos procedía de cerca de un campo de golf, dicho aislamiento no se ha encontrado en ningún otro sitio en el mundo. Se realizaron distintos experimentos con ratones y en medios de cultivo y se logró confirmar que los caldos de cultivo tenían propiedades antihelmínticas. En el fondo de toda la investigación se encontraba una bacteria a la que fue designada como *Streptomyces avermitilis* “el estreptomiceto que mata gusanos” (10).

Campbell junto con su grupo de investigación, mostraron que la ivermectina tenía potencia y seguridad superior a todos los tratamientos antihelmínticos conocidos en ese momento, capaz de resolver una amplia variedad de infecciones por nematodos, como la causada por *Onchocerca volvulus*. La Oncocercosis, como también es llamada, es la segunda causa más común de ceguera, después del tracoma; también es causa de una enfermedad debilitante, crónica de la piel, debido a la inflamación que genera por las microfilarias liberadas de los gusanos adultos. A partir de estos avances, los químicos de Merck, siguieron adelante y desarrollaron un fármaco aún más eficaz, 22,23-dihidroavermectina B1 modificada, bajo el nombre de ivermectina, y en 1981 Mohammed Aziz de Merck empezó a comercializarla para enfermedades como la oncocercosis, filariasis linfática, estrongiloidosis (11,12).

Paralelamente, **Satoshi Ōmura**, Profesor emérito de la Universidad de Kitasato, pionero y con una experiencia sin igual, exitoso en el descubrimiento de productos químicos bioactivos derivados de microorganismos de origen natural; mientras trabajaba en la Universidad de Kitasato, y en un equipo de investigación multidisciplinario con el Merck Institute for Therapeutic Research, en el que se encontraba **William C. Campbell**, descubrió *Streptomyces avermitilis*, de donde surge la ivermectina (13).

Este grupo de compuestos químicos es activo frente endo y ectoparásitos, cuya acción le permite unirse específicamente y con gran afinidad a los canales del cloro glutamato en células nerviosas y musculares de los invertebrados, causándoles parálisis de la faringe, inanición y muerte. De allí parte la importancia de su descubrimiento en 1980 como alternativa efectiva para hacerle frente a enfermedades tan dañinas en cuanto a función y morfología, como lo son la elefantiasis y la ceguera de los ríos (14).

Este gran investigador, durante 40 años de experiencia, ha ideado muchos métodos novedosos para el aislamiento, cultivo y detección de microorganismos, junto con el descubrimiento de más de 470 compuestos, muchos de ellos únicos. Algunos de los metabolitos son considerados como los precursores de las estatinas, los nuevos compuestos contra el cáncer y medicamentos líderes en el mundo en salud humana y animal (15-17).

En la actualidad, el grupo de investigación del Profesor *Omura* ha puesto en marcha el proyecto “Avermectina Continúa”. Gracias a la visión de *Omura* y su protagonismo, la investigación se lleva a cabo en colaboración con la Fundación Oswaldo Cruz de Brasil en un esfuerzo conjunto para encontrar la cura para la enfermedad de Chagas (muy predominante en Brasil), la leishmaniasis y la esquistosomiasis, que permite la interacción multidisciplinaria entre investigadores de ambos continentes. Con honrar y respetar a sus predecesores, buscó maneras de contribuir al bienestar público a través de “Gestión de la Investigación” (5,13).

Desde su introducción, la ivermectina ha demostrado ser uno de los fármacos terapéuticos de mayor éxito en la medicina veterinaria, así como la base de uno de los programas de salud pública más exitosa del siglo pasado. La droga está siendo utilizada, de forma gratuita, en programas de eliminación de enfermedades globales del cual se están beneficiando a millones de personas más pobres de todo el mundo (12).

Se han cumplido ya 29 años desde que la multinacional farmacéutica Merck & Co., Inc. declaró la donación de la ivermectina para la curación de la oncocercosis, donde se ha proyectado para el 2025, la eliminación completa de la enfermedad, de América y sobretodo de sitios endémicos en África que cuenta con un 99% de personas infectadas. Según datos epidemiológicos de la OMS, en Julio de 2015, México se convirtió en el tercer país del mundo después de Colombia en 2013 y el Ecuador en 2014 en ser declarado libre de oncocercosis, después de haber aplicado con éxito, durante decenios, las actividades de eliminación de la enfermedad (9).

La lucha contra los parásitos va a ser tan eterna como la coexistencia de la humanidad con el ecosistema, así como el daño que estos causen a la salud de las personas. No debemos olvidar a los investigadores que con su trabajo contribuyen a la creación del gran arsenal con el que hoy en día se puede ganar esta pelea, gracias a estos no solo los pacientes tienen la satisfacción de recuperarse de la situación que los angustiaba, sino que así se posibilita la superación de enfermedades infecciosas que en siglos pasados podrían llegar a ser mortales, por ser inafrontable el agente que la transmitía (15).

Sin duda alguna como lo menciona el Dr. Bedate Profesor de Investigación *ad honorem* del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa: “La resolución de la Academia conlleva el mensaje de que la ciencia debe, sobre todo en sus aspectos fisiológicos y médicos, centrarse no solo en generar conocimiento sino en saber utilizar ese conocimiento para desarrollar agentes terapéuticos, con dedicación a las enfermedades que afectan a las poblaciones más pobres” (7).

Referencias

1. Anti-parasite drugs sweep Nobel prize in medicine 2015. Nature.com. Nature News. [Acceso 1 de Junio 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/news/anti-parasite-drugs-sweep-nobel-prize-in-medicine-2015/>
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. Nobelprize.org. Nobel Media AB2015. [Acceso 1 de Junio 2016]. Disponible en: http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/
3. Zamora J. Conoce la historia de Tu Youyou, la ganadora del Premio Nobel de Medicina 2015. 2015. China Hoy.
4. The guardian. Tu Youyou: desafío de Mo forma pionera a la malaria que condujo a Premio Nobel. www.theguardian.com/science/2015/
5. Tu Youyou and the Nobel Prize. Elisabeth Hsu. Somathoshere.net. [Acceso 1 de Junio 2016]. Disponible en: <http://somatosphere.net/2015/10/tu-youyou-and-the-nobel-prize/>
6. Tu Youyou. The discovery of artemisinin (qinghao-su) and gifts from Chinese medicine. Nature Medicine. 2011;(17);1217-1220.
7. Bedate C. PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGIA O MEDICINA 2015. Premios Nobel Madrid https://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/documentos/doc/premios_nobel-2015.pdf
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Mundial 2015 sobre el Paludismo. Resumen. WHO/HTM/GMP/2016.2
9. Organización Mundial de la Salud. Oncocercosis. Nota descriptiva N°374. Marzo de 2016
10. Gerald W. Esch. Our Nobel Laureate, Dr. William C. Campbell. J. of Parasitology. 2016;102(1):1-4.
11. Woorhisa W, Huijsduijnend R, Wells T. Profile of William C. Campbell, Satoshi Omura, and Youyou Tu, 2015 Nobel Laureates in Physiology or Medicine. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1520952112
12. Crump A, Morel C., Omura S. The onchocerciasis chronicle: from the beginning to the end? Trends in Parasitology. 2012;28(7):280-288.
13. Omura S., Crump A. La vida y los tiempos de ivermectina - una historia de éxito. Nature Reviews Microbiology. 2004;2;984-989
14. Descubrimiento de la ivermectina. Actualidad Ediciones Médicas. Disponible en: http://www.edicionesmedicas.com.ar/Actualidad/Entrevistas/Descubrimiento_de_la_ivermectina
15. R. K. Jansson, R. Brown, B. Cartwright, et al. Enamectin benzoate: a novel avermectin derivative for control of lepidopterous pests. Merck Research Laboratories. Chemical control. 171-177
16. William C Campbell, Satoshi Ōmura and Tu Youyou win Nobel prize in medicine. The guardian Science. Disponible en: <https://www.theguardian.com/science/2015/oct/05/william-c-campbell-satoshi-omura-and-youyou-tu-win-nobel-prize-in-medicine/>
17. Campbell, W. C. (1993), Ivermectin, an antiparasitic agent. Med. Res. Rev., 13: 61-79. doi: 10.1002/med.2610130103

RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO

1. ¿Qué tan frecuentes son los casos de cáncer gástrico?

Actualmente los casos reportados de cáncer son cada vez mayores, en parte por su mayor detección y en segundo lugar debido al aumento de los casos.

El cáncer gástrico es la cuarta causa de muerte por enfermedad neoplásica maligna en el mundo según datos estadísticos del 2012, con una incidencia importante en Asia, el oriente de Europa y Sur América. En 2008, la incidencia de casos fue de 989.000 y 738.000 muertes.

Debido a su alta mortalidad es importante tener en cuenta esta patología para su diagnóstico temprano, evitando las complicaciones que trae este tipo de patologías. El cáncer gástrico es frecuentemente diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad. El este de Asia cuenta con estudios tempranos que mejoran el pronóstico de la enfermedad, ya que la evolución en los estadios avanzados es pobre.

2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para contraer cáncer gástrico?

Los factores de riesgo más importantes son género masculino, edad avanzada, tabaquismo, grupo sanguíneo A, *Helicobacter Pylori*, gastritis atrófica crónica, gastrectomía parcial y gastropatía hipersecretora hiperplásica o enfermedad de Menetrier, alimentación pobre en frutas y verduras, alimentos con alto contenido en sal.

Un pequeño grupo de pacientes pueden tener predisposición genética como ocurre en los casos de; cáncer colorectal hereditario no poliposico, poliposis adenomatosa familiar, cáncer gástrico difuso hereditario y síndrome de Peutz Jeghers.

3. ¿Cuál es la clasificación del cáncer gástrico?

El cáncer adenoescamoso se presenta con poca frecuencia. Existen dos tipos principales de adenocar-

cinoma gástrico; el intestinal y el difuso, siendo más frecuente el primero.

El adenocarcinoma intestinal se caracteriza por ser bien diferenciado, las células tienden a organizarse en estructuras tubulares o glandulares. Es frecuente encontrarlos asociados a términos como tubular, papilar y mucinoso.

El adenocarcinoma difuso es pobremente diferenciado o indiferenciado. No tienen formación glandular y pueden dar lugar a la infiltración de la pared gástrica, denominado como linitis plástica. Algunos tumores pueden ser mixtos (intestinales y difusos).

Según el TNM, el cáncer gástrico se clasifica de la siguiente forma:

T	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
To	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ/ displasia (tamaño del tumor < 0.5 mm confinado a la mucosa).
T1	El tumor invade la lámina propia o submucosa y mide < 1 cm.
T2	El tumor invade la muscularis propia o mide > 1 cm.
T3	El tumor penetra la subserosa.
T4	El tumor invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos adyacentes a las estructuras.
T4a	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral).
T4b	El tumor invade las estructuras adyacentes.

N	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
No	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1–2 ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 3–6 ganglios linfáticos regionales.
N3	Metástasis en ≥7 ganglios linfáticos regionales.
N3a	Metástasis en 7–15 ganglios linfáticos regionales.
N3b	Metástasis en ≥16 ganglios linfáticos regionales.
M	
Mo	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia.

ESTADÍO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0

IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Tomado de; AJCC: Stomach. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.			

4. ¿Qué epónimo recibe el ganglio periumbilical? ¿Clínicamente que significa?

El nódulo periumbilical recibe el nombre de nódulo de la hermana María José (Mary Joseph), consiste en una masa subcutánea en el área umbilical que se asocia con metástasis de cáncer intraabdominal, generalmente de origen ovárico, gástrico, pancreático o colorrectal.

Recibe este nombre debido a una enfermera llamada Julia Dempsey, nacida en 1856 en Minnesota. Fue ordenada como monja de la orden de Saint Francis a la edad de 22 años. Llegó a ser directora de la Congregation's missionary School de Ashland, Kentucky, en 1880 a la edad de 24 años. En 1889, fue trasladada al Hospital Saint Mary en Rochester.

La hermana María José fue la primera persona en llamar la atención de la presencia de un nódulo paraumbilical que, a menudo, era la única señal de la existencia de un cáncer intraabdominal de

carácter maligno. Este hallazgo fue recogido por William Mayo en un artículo que publicó en 1828, pero se refería a este nódulo como “pants button umbilicus”. Fue Hamilton Bailey en su onceava edición de su manual titulado *Physical Signs in Clinical Surgery*, publicado en 1949, quien utilizó por vez primera el epónimo.

Referencias

1. Waddel T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ES-SO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):57-63.
2. Roder JD, Böttcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer*. 1998;82(4):621-631.
3. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999;86(4):553-558.
4. Hill M, O’Leary JP. Vignettes in medical history. Sister Mary Joseph and her node. *Am Surg*. 1996;62(4):328-329.

FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS SOMETIDOS A PUBLICACIÓN EN LA REVISTA SEMILLEROS *MED*

CERTIFICACIÓN DE AUTORES Y AUTORIZACIÓN A SEMILLEROS *MED* PARA EDITAR, PUBLICAR, DISTRIBUIR COPIAS Y REPRODUCIR EN DIFERENTES MEDIOS EL MANUSCRITO TITULADO:

“ _____ ”

Nosotros identificados como aparece al lado de nuestro respectivo nombre:

NOMBRE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	CÓDIGO	CORREO ELECTRÓNICO

Certificamos que el trabajo que presentamos a SEMILLEROS *MED* para su revisión y concurso de publicación, es LEGÍTIMO EN SU TOTALIDAD, NO ES PLAGIO EN NINGUNA DE SUS FORMAS (imágenes usadas sin previa autorización, 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 ASESORIA DE LA DR. (DRA), y quien se compromete a realizar las revisiones sugeridas por los evaluadores en un término máximo de 5 días.**

_____ QUIEN TIENE PLENO
CONOCIMIENTO DEL MISMO Y ACEPTAN SU CALIDAD DE AUTOR.

Marque con una (X) si el artículo es:

Artículo original ____ Artículo de Revisión ____ Reporte de caso ____

Declaramos además, que aceptamos las condiciones que la revista SEMILLEROS *MED* impone para el manejo de los trabajos bajo sus reglamentos internos de edición y publicación. Somos conscientes de que al registrar este trabajo, estamos cediendo los derechos de publicación del mismo a SEMILLEROS *MED* y/o a su ente regulador REVISTA *MED*.

_____ Nombre	_____ Nombre
Número de Celular	Número de Celular

_____ Nombre	_____ Nombre
Número de Celular	Número de Celular

_____ Nombre	_____ Nombre
Número de Celular	Número de Celula



UNIVERSIDAD MILITAR
NUEVA GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Aprobación Decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

PROGRAMA DE PREGRADO

I SEMESTRE

- BIOMÉDICA I
- MORFOLOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL I
- CÁTEDRA NEOGRANADINA
- ÉTICA Y BIOÉTICA I
- INSTRUCCIÓN MILITAR I

II SEMESTRE

- BIOMÉDICA II
- MORFOLOGÍA II
- MEDICINA SOCIAL II
- HUMANIDADES I
- ÉTICA Y BIOÉTICA II
- INSTRUCCIÓN MILITAR II

III SEMESTRE

- FISIOLOGÍA APLICADA Y DE LA INTEGRACIÓN
- NEUROCIENCIAS
- MEDICINA SOCIAL III
- HUMANIDADES II
- MEDICINA Y SALUD OPERACIONAL I

IV SEMESTRE

- INFECCIOSAS I
- PATOLOGÍA
- FARMACOLOGÍA I
- SEMIOLOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL IV
- MEDICINA Y SALUD OPERACIONAL II

V SEMESTRE

- INFECCIOSAS II
- FISIOPATOLOGÍA
- FARMACOLOGÍA II
- SEMIOLOGÍA II
- MEDICINA SOCIAL V

VI SEMESTRE

- ADULTO I
- PROFUNDIZACIÓN I

VII SEMESTRE

- ADULTO II
- PROFUNDIZACIÓN II

VIII SEMESTRE

- NIÑEZ INFANCIA Y ADOLESCENCIA
- PROFUNDIZACIÓN III

IX SEMESTRE

- SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA
- PROFUNDIZACIÓN IV

X SEMESTRE

- MEDICINA LEGAL
- ADULTO III Y MEDICINA FAMILIAR
- PROFUNDIZACIÓN V

XI SEMESTRE

- MEDICINA INTERNA
- CIRUGÍA GENERAL
- PEDIATRÍA
- GINECOBISTETRICA
- ROTACIONES CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS E INTERNADO

XII SEMESTRE

- ROTACIONES CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS E INTERNADO

*El estudiante debe presentar un examen de suficiencia de un segundo idioma como requisito para la graduación

Transversal 3ª No. 49 - 00 Bogotá, D.C., COLOMBIA

www.umng.edu.co

division.admisiones@unimilitar.edu.co

Teléfonos 6500000 Exts. 1132 - 1133 - 1134 - 1135