

**Revista SEMILLEROS *Med***  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA**

**DIRECTOR**

**CR. MD. Juan Miguel Estrada Grueso**  
Decano Facultad de Medicina

**COORDINADORA DE EDICIÓN**

**Martha Lucía Torres Ch., M.Sc.**  
Docente Ciencias Básicas

**EDITORA**

**Mayerli B. Rodríguez Martínez**  
Estudiante XII semestre, Facultad de Medicina

**COEDITOR**

**Esteban Camilo Rodríguez Estupiñán**  
Estudiante VIII semestre, Facultad de Medicina

**DIRECTOR CIENTÍFICO**

**CR. MD Jorge Luque**  
Vicedecano Facultad de Medicina

**COMITÉ EDITORIAL**

**Enrique Melgarejo Rojas, MD**  
Docente Semiología

**Beatriz Pescador Vargas, M.Sc.**  
Docente Biomédica

**Carmén Morlás Bonilla, B.Sc.**  
Docente Parasitología

**Martha Lucía Torres Chaparro, M.Sc**  
Docente Ciencias Básicas

**Ernesto L. Ravelo Contreras**  
Asesor Revista Med

**GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN**

**Javier Antonio Amaya**  
Estudiante IX semestre

**Felipe Arias**  
Estudiante VI semestre

**Juan Sebastián Bravo**  
Estudiante XI semestre

**Alejandro Espinal**

Estudiante VIII semestre

**Sofía Garzón**

Estudiante VIII semestre

**Luis Granada**

Estudiante VI semestre

**Nora Mejía**

Estudiante VIII semestre

**Luz Dayanis Pinzón**

Estudiante VIII semestre

**COMITÉ CIENTÍFICO**

**Oscar Manrique, MD**

Egresado Facultad de Medicina UMNG

**Andrés Menesses Díaz, MD.**

Egresado Facultad de Medicina UMNG

**Iván Méndez M. Sc.**

Docente Microbiología

**Diana Pachón M. Sc.**

Docente Microbiología

**Sandra Liliana Rodríguez B. Sc.**

Docente de Laboratorio Clínico

**Paul Rainer Gis**

Egresado Facultad de Medicina UMNG

**Oscar Ortega**

Egresado Facultad de Medicina UMNG

**DISEÑO DE PORTADA**

**Luis Fernando Sastre**

Estudiante VIII semestre

**Diagramación e Impresión:**

Editorial Kimpres Ltda.

PBX: 413 6884

Bogotá, D.C.

---

Dirección de Correspondencia: Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada  
Transversal 3 N° 49-00 Bogotá, D.C. Colombia  
Teléfono 640 9420 Ext.: 244 - 116  
e-mail: [revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co)

## CONTENIDO

Volumen 3 • No. 1 • Enero de 2009

EDITORIAL .....	3
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	
<b>Trauma craneoencefálico leve en pediatría. Presentación de dos casos y revisión de la literatura</b> .....	4
<i>Javier Amaya, Linda Esquivel, Martha González, Catalina Guzmán, Andrés Ruíz y Erik Muñoz</i>	
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	
<b>Actividad inmunológica en Esclerosis Múltiple</b> <i>Sonia F. Mateus H., Laura G. Bernal C. y Diana Pachón B.</i> .....	9
<b>Metabolismo, regulación y función del cobre</b> <i>Esteban Rodríguez y Beatriz Pescador V.</i> .....	16
<b>Papel de las bacterias gram negativas oportunistas en la Neumonía nosocomial</b> <i>Nataly González G., Ivonne C. Guzmán e Iván A. Méndez R.</i> .....	23
<b>Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y cirugía vs. Cirugía sola como tratamiento de coledocolitiasis</b> <i>Catherine Amado, Javier Amaya, Nathaly Amaya, Emilce Aranda y Juan Martínez</i> .....	30
<b>Inmunopatogenia del shock séptico causado por lipopolisacáridos: nuevas opciones terapéuticas</b> <i>Luis F. Sastre A. y Diana P. Pachón B.</i> .....	35
<b>Anemia de células falciformes: una enfermedad de gran impacto en salud pública</b> <i>Yaneth P. Ángel, Andrea C. Forero y Sandra L. Rodríguez M.</i> .....	43
<b>PACIENTE IMAGINARIO 3</b> <i>Juan Sebastián Bravo</i> .....	50
<b>REFLEXIÓN</b>	
<b>En busca de la biología de la mente humana</b> <i>Iván Leonardo Cepeda</i> .....	51
<b>¿DÓNDE ESTÁN NUESTROS EGRESADOS?</b>	
I. Entrevistas .....	54
II. Listado de Egresados .....	56
<b>ENTORNO</b>	
I. Los premios nobel en medicina y su importancia en el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico .....	59
II. <i>Sabía usted qué...</i> .....	60
III. Eventos .....	61
IV. ASCEMCOL Y ACEMED UMNG una oportunidad para nuestros estudiantes .....	62
<b>GUÍA PARA LOS AUTORES</b> .....	63

## EDITORIAL

MAYERLI B. RODRÍGUEZ  
EDITORA REVISTA "Semilleros *Med*"

Apreciados compañeros, les presento a ustedes el tercer volumen de la revista **Semilleros Med**, con el cual se cumplen tres años de una ardua labor pero muy gratificante, en la que ha sido partícipe mi compañero Paul Rainer Gis, quien fue coeditor del primer volumen, editor del segundo y en este número, parte del Comité Científico.

El recorrido ha sido largo y muy constructivo; recuerdo muy bien el día en el que Paul me invitó a participar de este proyecto, pues no había visto en la cartelera la convocatoria para formar el grupo de trabajo de la revista de los estudiantes de la Facultad de Medicina. Para la semana siguiente tuvimos nuestra primera reunión y cuál sería la sorpresa al ver que éramos los únicos estudiantes para formar el equipo; entonces nos dimos a la tarea de formar el grupo editorial de la revista **Semilleros Med**, bajo la dirección del señor Decano Juan Miguel Estrada y la coordinación inicial de la docente Doris Gómez y a partir de la segunda edición contamos con la docente Martha Lucía Torres quien aceptó el reto de coordinar nuestra revista.

Ante la oportunidad de tener múltiples tareas que si bien harían más arduo nuestro trabajo, nos permitirían aprender mucho más. Fue así como nos desempeñamos como editor, coeditor, secretario, diseñador, publicista, mensajero, en fin, pues no contábamos para ese entonces con más compañeros. Durante este tiempo Paul nos mostró que la perseverancia, la responsabilidad y la dedicación permiten cosechar buenos frutos, y estoy segura que con este ejemplo anima a más estudiantes a participar en tan lindo proyecto, que tiene como objetivo principal generar la cultura de escribir y publicar. Ya han pasado seis semestres desde la primera reunión que dio

inicio a la Revista y desde entonces, ha sido mucho el conocimiento y las destrezas que hemos adquirido y la evolución que ésta ha tenido, es el fruto de la curva de aprendizaje en la realización de la misma. Esto es un legado, y es tiempo de que más estudiantes continúen construyéndola ya que Paul finaliza la carrera. Esto no es una despedida pues a partir de esta edición, como profesional de la medicina y con su experiencia en la revista, continuará participando en este proyecto como miembro del Comité Científico. Gracias por su trabajo y le deseamos muchos éxitos.

También quiero darle las gracias a Oscar Ortega, otro egresado de esta facultad y quien en su época de estudiante, también nos colaboró con la columna **Paciente Imaginario** y a partir de este número, como miembro del Comité Científico.

Afortunadamente con el paso del tiempo, más estudiantes han decidido colaborar y ser miembros del grupo editorial, quienes tienen la ardua tarea de trabajar hombro a hombro en la edición y en la publicidad de nuestra revista, y dejar en alto el nombre de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. De este grupo se eligió el nuevo coeditor, Esteban Rodríguez E., estudiante de VII semestre. También es muy gratificante observar que cada vez son más quienes quieren publicar y empiezan a redactar artículos de interés en el área de la salud. Es esta la oportunidad de invitarlos a trabajar en equipo con nosotros, como la comunidad neogranadina que somos, por una Revista de calidad, de los estudiantes y para los estudiantes. Como siempre bienvenidos a ser partícipes de la revista y esperamos disfruten de esta edición.

### INFORMES:

Dra. Martha Lucía Torres – Oficina de la Revista 3° piso.  
Mayerli B. Rodríguez - Estudiante XII semestre de Medicina.  
Esteban Camilo Rodríguez – VIII semestre.  
revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co

## TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO LEVE EN PEDIATRÍA. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

JAVIER AMAYA<sup>1</sup>, LINDA ESQUIVEL<sup>1</sup>, MARTHA GONZÁLEZ<sup>1</sup>, CATALINA GUZMÁN<sup>1</sup>, ANDRÉS RUÍZ<sup>1</sup> Y ERIK MUÑOZ, M.D.<sup>2</sup>

### Resumen

El trauma cráneo encefálico (TCE) es una importante causa de muerte en el mundo, por lo cual se requiere conocimiento sobre el manejo según las escalas de clasificación de severidad. En este artículo se presentan dos casos de TCE en niños, en quienes a pesar de tener una clasificación de Glasgow correspondiente a una severidad leve, presentaban lesiones estructurales que de no haberse tratado podrían comprometer la vida. Por lo tanto, los pacientes se deben individualizar para evitar que lesiones importantes pasen desapercibidas.

**Palabras clave:** escala de coma de Glasgow (ECG), trauma craneoencefálico

### Abstract

Cranio cerebral trauma is one of the most important causes of death in the world, for which classification accordingly with severity levels is required to handle it correctly. In this article we present two cases of cranio cerebral trauma in children whom despite having a Glasgow scale classification of light severity, the injuries presented could have led to death if they had not been treated. Thus, patients should be individualized in order to not to miss important injuries.

**Key words:** Glasgow coma scale, cranio cerebral trauma

### Introducción

El trauma es la principal causa de muerte en las primeras cuatro décadas de la vida. En la población pediátrica de los países del primer mundo, el trauma cráneo-encefálico (TCE) representa la principal causa de muerte en niños mayores de un año y en países como Inglaterra y Estados Unidos se presenta una mortalidad del 15% y del 35% respectivamente. Se considera que uno de cada diez niños sufrirá durante la infancia un TCE importante. Tradicionalmente el TCE ha sido clasificado en leve, moderado y severo según el puntaje obtenido en la escala de Glasgow, proporcionando una forma práctica de obtener un pronóstico y un esquema terapéutico para este tipo de pacientes; sin embargo, es de vital necesidad aclarar que el manejo de los pacientes con trauma craneoencefálico leve debe ser individualizado debido a que hasta un 3% de los mismos pueden deteriorarse

de manera intempestiva y un 0,5% pueden requerir intervención quirúrgica (1,2,3).

### Descripción del primer caso

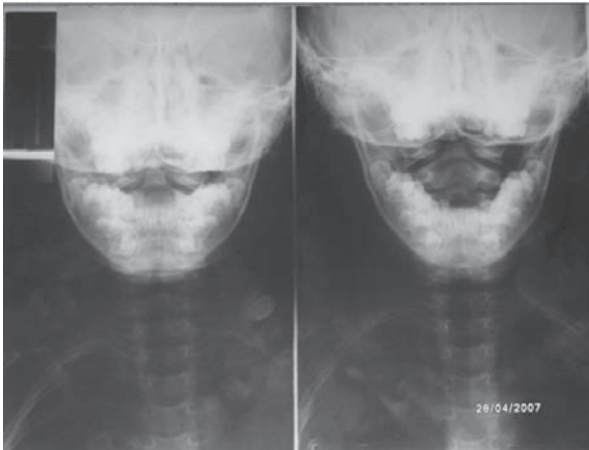
Paciente masculino de cinco años de edad quien ingresa el 27 de abril de 2008 al servicio de urgencias del Hospital Militar Central (HMC), remitido del Hospital de Tolemaida (Melgar, Cundinamarca) por TCE. La madre refiere que aproximadamente 16 horas antes del ingreso había sido atropellado por un vehículo, presentando trauma en la región parieto-occipital izquierda, sin pérdida de conciencia; es atendido en el hospital de Tolemaida, donde se considera TCE leve; se deja al paciente en observación, donde presentó un episodio de mirada fija el cual fue interpretado como una convulsión post-traumática, por lo que deciden remitir para realización de TAC. Al momento de la valoración en el

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

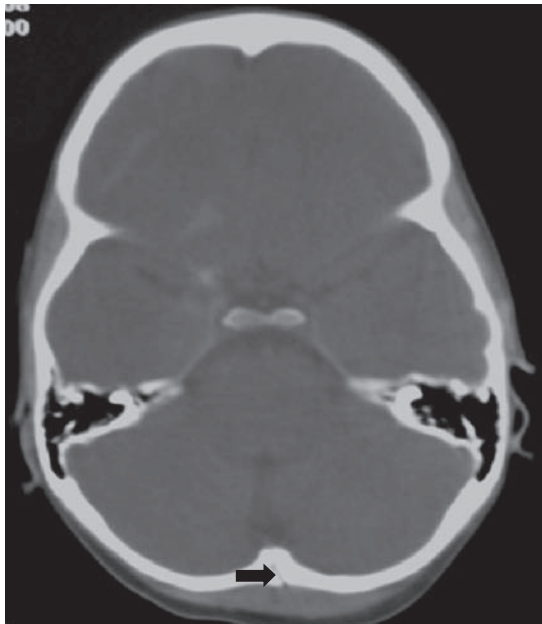
<sup>2</sup> Docente de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Médico neurocirujano, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Javier Amaya jaan1008@gmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729

HMC, el paciente refiere cefalea y dolor en región dorsal de leve intensidad; además, la madre refiere un único episodio emético postprandial. *Examen físico:* frecuencia respiratoria de 26 rpm, frecuencia cardíaca de 108 lpm, con laceración de 1 cm longitud ubicada en cuero cabelludo región parieto-occipital izquierda sin sangrado activo. *Examen neurológico:* Glasgow 14/15 dado por somnolencia, pupilas simétricas, normo-reactivas a la luz, demás pares craneales sin alteraciones. *Examen motor y sensitivo:* normal. *Paraclínicos:* radiografía de columna cervical (imagen 1) y TAC cerebral simple (imagen 2).



**IMAGEN 1.** Radiografía de columna cervical. Normal.



**IMAGEN 2.** TAC Cerebral Simple. Fractura lineal que compromete el occipital cerca de la torcula, hemorragia subaracnoidea pequeña subyacente.

El paciente es ingresado a observación por ocho horas donde inician el manejo con solución salina 0,9% y analgesia, el paciente evoluciona satisfactoriamente mejora escala de Glasgow a 15/15 y es dado de alta con cita de control por consulta externa, signos de alarma y recomendaciones.

## Descripción Segundo Caso

Paciente masculino de tres años y tres meses de edad quien ingresa el día 21 de agosto de 2008 al servicio de urgencias del HMC remitido del hospital de Girardot, por cuadro clínico de aproximadamente 20 horas de evolución de TCE leve sin pérdida de la conciencia asociado a emesis en tres oportunidades, secundario a golpe con objeto contundente. *Examen físico:* FC: 102 lpm, FR: 28 rpm, tensión arterial de 96/50, Glasgow 15/15, en buenas condiciones generales con hematoma de 5x10 cm en región frontoparietal derecha, edema periorbitario izquierdo. *Examen neurológico:* paciente alerta, activo, comprende y obedece órdenes sencillas, pupilas isocóricas, normoreactivas a la luz, movimientos oculares conservados, sin asimetría facial, pares bajos conservados, no colabora para maniobras de contrarresistencia, reflejos osteotendinosos + + / + + + + +, respuesta plantar flexora bilateral, no signos meníngeos, marcha y coordinación sin alteraciones. *Paraclínicos:* TAC cerebral simple y radiografía de cráneo (imagen 3).

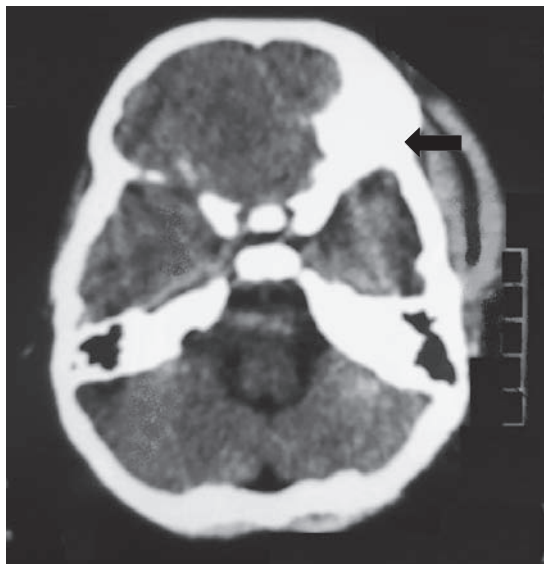
En el servicio de urgencias se considera que el paciente requiere manejo quirúrgico para corrección de fractura por lo cual se hospitaliza para control de evolución neurológica, se pasa a cirugía al día siguiente, donde se realiza descompresión de fractura deprimida y drenaje de hematoma subdural, el paciente evoluciona satisfactoriamente y se da de alta el 30 de agosto de 2008.

## Discusión

Aproximadamente un 50% de todas las muertes están asociadas al TCE y aumenta al 60% cuando es por accidente vehicular. Según las estadísticas de Estados Unidos el número estimado de traumas craneoencefálicos anuales es de 475000 incluidos 2685 relacionados con muerte, 37000 hospitalizaciones y 435000 visitas al servicio de urgencias. De todos los pacientes atendidos en urgencias por trauma craneoencefálico, el 80% son leves, el 10% son moderados y el 10% restante son graves. El TCE es la primera causa de mortalidad en niños por encima del año de vida en países desarrollados, siendo también causantes de retraso mental, de epilepsia y de discapacidad física. Puede decirse que al menos uno



Panel A.



**IMAGEN 3. Panel A.** TAC cerebral simple. Hematoma subdural agudo frontoparietal, laminar izquierdo.

Panel B.



**Panel B.** Radiografía de cráneo. Fractura frontoparietal izquierda deprimida del espesor de la tabla ósea craneana.

de cada diez niños sufrirá durante la infancia un TCE importante. Aunque casi todos son leves, el 10% de ellos son graves, el 0.5% requiere cirugía y el 1,5% de los niños mueren (1,2,3).

La elevada incidencia del TCE en la población infantil se debe entre algunos otros factores al menor sentido de peligro, la necesidad continua de explorar su hábitat, el aumento natural en la motilidad y la deficiente maduración de su sistema de estabilización (1,2,3,4).

El TCE en niños debe ser evaluado según tres pilares: anamnesis, examen físico y pruebas complementarias; en cuanto a la anamnesis es importante conocer el mecanismo del trauma, hora y lugar del incidente, estado de conciencia posterior al accidente, antecedentes de enfermedades neurológicas, existencia de crisis convulsivas o alteraciones en la marcha, medidas inmediatas, toma de fármacos. En caso de haber transcurrido algún tiempo es de vital importancia conocer la evolución del paciente. La inconsistencia de los datos proporcionados con la exploración puede hacernos sospechar de abuso infantil (3,4).

La exploración física debe basarse en los parámetros establecidos en el *Advanced Trauma Life Support (ATLS)* en el cual se sugieren los siguientes pasos: A. evaluar la vía aérea e inmovilizar el cuello, B. evaluar la ventilación, C. evaluar la circulación sanguínea y D. exploración neurológica en la que se debe realizar la escala modifi-

cada para niños de Glasgow (Tabla 1). Con base en esta clasificación los pacientes con TCE pueden ser ubicados en tres estadios, leve: 13-15, moderado: 9-12 y severo: 3-8. Esta clasificación permite establecer un pronóstico específico y un esquema terapéutico para cada uno de los grupos (5, 6, 7).

En el TCE leve, se deben tener en cuenta algunos estigmas externos de trauma y valorar la escala de Glasgow y evaluar la posibilidad de politraumatismo. La mayoría de los pacientes con TCE leve se recuperan sin incidentes. Sin embargo aproximadamente 3% de ellos se deterioran inesperadamente evolucionando a disfunción neurológica grave, como es el caso de los hematomas epidurales en los que se produce un deterioro del estado de conciencia con aumento de la morbi-mortalidad (8).

Los pacientes pediátricos son más susceptibles a sufrir TCE debido a que su cerebro está en proceso de mielinización, los huesos craneales son más blandos, la relación cabeza-cuerpo es mayor y la cantidad de agua que contiene la masa cerebral es mayor a la de los adultos (9).

Los mecanismos que llevan al deterioro clínico de los pacientes con TCE leve pueden ser de origen primario (por la energía desencadenada en el impacto), o de origen secundario (eventos ocurridos en respuesta al daño primario) (9).

**TABLA 1.** Escala de Glasgow modificada.

RESPUESTA VERBAL			RESPUESTA MOTORA		
>1 año		<1 año	>1 año		<1 año
			Obedece órdenes	6	Espontánea
			Localiza el dolor	5	Retira al contacto
Espontáneamente	4	Espontáneamente	Retira al dolor	4	Retira al dolor
A la orden verbal	3	Al habla o un grito	Flexión al dolor	3	Flexión al dolor
Respuesta al dolor	2	Respuesta al dolor	Extensión al dolor	2	Extensión al dolor
Ausente	1	Ausente	No responde	1	No responde
RESPUESTA VERBAL					
>5 años			2-5 años		<2 años
Orientado, conversa	5	Palabras adecuadas	5	Sonríe, balbucea	
Confusa, pero conversa	4	Palabras inadecuadas	4	Llanto consolable	
Palabras inadecuadas	3	Llora al dolor o grita	3	Llora al dolor	
Sonidos incomprensibles	2	Gruñe al dolor	2	Gemido al dolor	
No responde	1	No responde	1	No responde	

Tomado de *Evaluation of Head Injury in a Pediatric Emergency Department, Arch Pediatr Adolesc Med.*

En la guía publicada por el Grupo de estudio de TCE de la Sociedad Italiana de Neurocirugía en el 2006 se plantean 3 grupos: 0, 1 y 2 para el manejo del TCE leve. El grupo 0 son pacientes con traumatismo francamente leve que pueden ser dados de alta desde urgencias tras un período mínimo de observación de 6 horas con cita de control, en estos casos no se requiere examen radiológico. El grupo 1 son los pacientes más difíciles de evaluar, en ellos está indicado realizar radiografía simple y TAC si se presenta deterioro clínico o en todo paciente con fractura de cráneo. En caso de lesión intracraneal se debe consultar al neurocirujano. En ausencia de fractura de cráneo o de lesiones intracraneales, el paciente se ingresará para observación mínima de 24 horas. En cuanto a los pacientes ubicados en el grupo 2 (pacientes con desorientación persistente ECG 14) representan un pequeño subgrupo y presentan un mayor riesgo de hematoma intracraneal, por lo tanto se les realizará TAC independientemente de la existencia de factores de riesgo. Los pacientes del grupo 0 y del grupo 1 con un factor de riesgo (coagulopatías, abuso de drogas, epilepsia, antecedentes neuroquirúrgicos y pacientes ancianos incapacitados) se ingresarán en el hospital durante al menos 24 horas y se les realizará TAC. En pacientes con coagulopatías o en tratamiento con anticoagulantes, deberá repetirse la TAC antes del alta, incluso en ausencia de lesión intracraneal en la TAC previa (8).

Los hematomas intracraneales son de gran importancia para determinar el pronóstico y la evolución de

los pacientes con TCE leve; por este motivo, múltiples estudios en los últimos años han evaluado la asociación de hallazgos como: vómito, cefalea, fracturas de cráneo, convulsiones, focalización, alteración del estado de conciencia y la escala de coma de Glasgow, con la aparición de hematomas intracraneales, como la afirma Dunnign y colaboradores, en su metanálisis publicado en el 2004 (10).

### Trauma craneoencefálico en pacientes pediátricos: indicaciones para el uso de TAC cerebral

El uso de tomografía axial computarizada (TAC) está indicado en TCE severo pediátrico, pero en el caso de traumatismo leve, aun sigue siendo un aspecto mal definido y subjetivo porque existe un desacuerdo sobre la adecuada evaluación. Esta controversia se genera porque algunos autores consideran que el retraso en la identificación de hematoma subdural agudo o hematoma epidural aumenta la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Así mismo, estudios recientes sugieren una incidencia significativa en la disminución de presencia de secuelas con un diagnóstico oportuno en niños hasta los dos años con trauma craneoencefálico leve. Por otra parte se ha considerado desistir en el uso de la TAC cerebral en niños cuando estos se encuentran neurológicamente normales y solo usarse en caso de pérdida

de la conciencia o puntuación inferior a 15 en la ECG, o signos externos de trauma. Por el contrario otros han encontrado que la incidencia de la pérdida inicial de conciencia no aumentó significativamente la incidencia de TAC anormal en trauma leve (11,12,13).

También se ha considerado que los resultados anatómicos en la fractura de cráneo, las lesiones craneofaciales de tejidos blandos y las lesiones distantes pueden ser poco fiables por lo cual este estudio no puede ser un parámetro con suficiente valor predictivo negativo de una lesión. Sin embargo, no existe una definición común de los parámetros clínicos predictivos de lesión intracraneal en niños, por lo cual se pueden presentar traumas leves en niños que no presentan síntomas neurológicos sospechosos de lesión y estos podrían tener un tratamiento inadecuado con mayores secuelas a largo plazo. Además, un examen neurológico normal y la ausencia de la pérdida de la conciencia no se oponen a tasas significativas de lesiones intracraneales en niños con trauma craneoencefálico leve por lo cual hasta el momento la TAC cerebral se ha considerado como un método rentable en el diagnóstico, seguimiento y vigilancia del trauma craneoencefálico leve (12,14).

## Conclusiones

En el caso de los niños el TCE debe ser evaluado según tres pilares: anamnesis, examen físico y pruebas complementarias debido a que presentan mayor susceptibilidad a los traumas por características anatómicas cefálicas que le proporcionan un mecanismo de amortiguación del impacto más lábil.

Es importante analizar de forma adecuada los hallazgos clínicos para la detección de pacientes con riesgo de lesión intracraneal y de esta manera utilizar de una forma más fiable la TAC cerebral porque en ocasiones pueden presentar traumas leves sin síntomas neurológicos sospechosos de lesión, y así evitar un tratamiento inadecuado y secuelas irreversibles mayores a largo plazo.

## Referencias

1. Ortega J E, Trauma Cráneo Encefálico: Actualización en el Manejo Médico, *Rev. Méd. Hondur.*, oct.-dic. 1998; 66(4):147-53.
2. De las cuevas T. Arteaga M, Traumatismos craneoencefálicos en el niño, *Bol Pediatr* 2000; 40: 109-114
3. Pérez A, Lacerda G., T. M. Martínez Fuentes, Comportamiento del traumatismo craneoencefálico pediátrico en el área sur del municipio de Morón, en la provincia de Ciego de Ávila, *Rev. Colom. Pedi.* 2004; 3: 45-51.
4. Race J A, Wesley R B, Thomas K, The Incidence of Traumatic Brain Injury Among Children in the United States Differences by Journal of head trauma rehabilitation, *J Head Trauma Rehabil.* June 2005; 20(3): 229-238.
5. Schnadower D, Vazquez H, Lee J, Controversies in the evaluation and management of inor blunt head trauma in children, *Current Opin. in Pedi.*, 2007; 19:258-264.
6. Lavelle J, Shaw N, evaluation of Head Injury in a Pediatric Emergency Department, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:1220-122.
7. Arbogast K, Margulies S. Christian, Initial Neurologic Presentation in Young Children Sustaining Inflicted and Unintentional Fatal Head Injuries, *Pediatrics* 2005;116:180-184.
8. Grupo de estudio del traumatismo craneoencefálico de la sociedad italiana de neurocirugía. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico leve en adultos. *Neurocirugía.* [online]. 2006; 17:9-13.
9. Homer J, Kleinman L. Minor Head Injury in Children, *Pediatrics* 1999;7: 104: 1-7.
10. J Dunning, J Batchelor, P Stratford-Smith, S Teece, J Browne, C Sharpin, K Mackway-Jones, A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma, *Arch Dis Child* 2004;89:653-659.
11. Programa avanzado de apoyo vital en trauma, Comité de trauma del colegio americano de cirujanos, manual del curso, séptima edición. 2007; 6:158-165.
12. Simon. B. Pediatric Minor Head Trauma: Indications for Computed Tomographic Scanning Revisited. *J Trauma.* Agos 2001; 51(2):231-7.
13. Thiruppathy P. Mild head injury: revisited. *Acta Neurochir.* 2004; 146(10):1075-82
14. Haydel. Micelle J. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13; 343(2):100-5.
15. Saboori. M. Indications for brain CT scan in patients with minor head injury, *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Jun; 109(5):399-405.



## ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

SONIA F. MATEUS H.<sup>1</sup>, LAURA G. BERNAL C.<sup>1\*</sup> Y DIANA PACHÓN B.<sup>2</sup>

### Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante con una prevalencia mundial de 3,6 casos por 100,000 mujeres y 2,0 de cada 100,000 hombres; en Colombia la relación es de 4,41 por 100,000 habitantes, observándose una mayor susceptibilidad en el género femenino en el periodo comprendido entre la infancia y los 50 años de edad<sup>1</sup>. Los mecanismos degenerativos de la patología indican un trastorno tanto inmunológico como genético en donde se observan procesos inflamatorios en el sistema nervioso con claras consecuencias neurodegenerativas que causan lesiones irreparables e incapacidades y limitaciones para quien la padece.

El componente inmunológico de la EM ha despertado en la comunidad médica el interés de investigar sobre los mecanismos celulares y humorales que intervienen en el desarrollo de la enfermedad, para establecer nuevos blancos para tratamientos innovadores de la misma que intervengan en diferentes ámbitos y estadios de la patología. Este artículo es una revisión de la etiología, patogenia y tratamiento de la enfermedad enmarcando el enfoque inmunológico y de los últimos hallazgos que han generado nuevo conocimiento.

**Palabras clave:** proteína básica de la mielina, células T, inmunoterapia, inflamación.

### Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease that has a world-wide prevalence of 3,6 cases per 100,000 women and 2,0 per 100,000 men. In Colombia the relation is 4,41 per 100,000 inhabitants, with a major susceptibility in females from childhood to the 50's. The degenerative mechanisms of its pathology indicate both immune and genetic disorders in which inflammatory processes in the nervous system course with clear neurodegenerative consequences causing irreparable injury, disability and limitations to the patient. The immune component of MS has created interest in the medical community for deeper research in cellular and humoral mechanisms involved in the development of the disease, for establish new targets for innovative treatments concerning different fields and stages of the pathology. This article is a review about the etiology, pathogenesis and treatment of this disorder trying to focus on an immune approach to highlight new findings in the field in order to generate new knowledge.

**Key words:** myelin basic proteins, T cells, immunotherapy, inflammation.

### Introducción

La EM es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación, desmielinización y daño axonal<sup>1</sup>. Las fibras nerviosas están envueltas y protegidas con mielina, una sustancia, que facilita la conducción de los impulsos eléctricos entre ellas. Si la mielina es destruida o dañada,

la habilidad de los nervios para conducir los impulsos eléctricos, se ve interrumpida o retardada, lo que genera ciertos signos y síntomas, que indican un proceso neurodegenerativo como consecuencia de la actividad errónea de células frente a los componentes de dicha sustancia<sup>1,4,5,6</sup>.

El origen del cambio en el comportamiento celular tanto del endotelio, como de linfocitos infiltrantes es

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Laura G. Bernal C, [lauragabrielabc@gmail.com](mailto:lauragabrielabc@gmail.com). Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00.

impreciso, pero esta asociado a diferentes causas tales como el aumento de moléculas de adhesión expresadas en el endotelio de la barrera hematoencefálica (BHE), predisposición genética, creación de proteínas que generan clones autoreactivos de linfocitos o mimetismo de moléculas virales. El daño axonal se debe también a productos leucocitarios y citoquinas proinflamatorias (IL-12, IL-23, INF- $\alpha$ ) halladas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM<sup>7,8</sup>.

En la EM como reacción autoinmunitaria se observa un infiltrado de linfocitos T autoreactivos, macrófagos, precipitación de inmunoglobulinas principalmente de tipo IgG y complemento (inicialmente las anafilotoxinas C3a y C5a) en los sitios de lesión tisular que también se asocian a productos mielínotoxicos secretados por células inmunitarias, lo que genera un compromiso de la unidad oligodendrocito-axón alterando el equilibrio neuronal, presentando énfasis en alteraciones de la homeostasis electrolítica que mantiene los canales de sodio y calcio, generando daño a nivel de funciones neurológicas del paciente<sup>8</sup>.

En la actualidad se están buscando otros tratamientos que hagan posible el retraso de la evolución de dicha patología que si bien ha sido muy estudiada, sigue presentándose con bastante frecuencia, y su diagnóstico suele ser tardío o en algunos casos, erróneo.

## Genética

La EM es una enfermedad hereditaria de carácter complejo en la cual no se han encontrado genes específicos sino un conjunto de factores predisponentes y susceptibilidad génica determinada. Se ha observado que los familiares de los pacientes en primer, segundo y tercer grado de consanguinidad o gemelos monocigotos tienen un mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres (relación de 2:1), debido a la abundante expresión de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en ellas<sup>9,10</sup>.

Aunque los genes que codifican para los antígenos de histocompatibilidad (sistema HLA: *Histocompatibility Leukocyte Antigen*) localizados en el cromosoma 6 son un determinante genético de la enfermedad, estudios recientes han demostrado que el gen ADAMTS14 localizado en el cromosoma 10 puede generar un patrón asociado a ésta. También se ha propuesto que están implicados con esta entidad otros genes como los del receptor de las células T, los de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y los de la proteína básica de la mielina (PBM)<sup>9,11,12</sup>.

Los antígenos del HLA, que se expresan en la superficie de los glóbulos blancos, ayudan al sistema inmune a diferenciar las células del tejido propio de las de un tejido extraño. Por lo tanto, una disfunción en el sistema HLA puede causar una enfermedad autoinmune como la EM. Las secuencias únicas de los alelos del HLA determinan la capacidad del sistema inmune de responder ante un antígeno y sus moléculas son muy importantes en la presentación de antígenos a las células T.

## ¿Es la genética causa verdadera de la EM?

Una de las asociaciones genéticas definidas para la EM es el gen que codifica para el antígeno HLA-DR2. El portador de éste haplotipo tiene un riesgo mayor de sufrir la enfermedad. Sin embargo, se cree que es necesario tener distintos grupos de genes para manifestarla, y aun no se conocen muchos de los efectos genéticos. Se desconoce si es la genética la única responsable de la susceptibilidad para manifestar la patología, pues en la mayoría de los casos la EM está asociada a otras enfermedades<sup>10</sup>.

Las variantes genéticas que afectan la expresión de INF- $\alpha$  (ubicadas en el cromosoma 12), pueden influir en la susceptibilidad a la EM y la severidad de la enfermedad. Por lo general, una mayor expresión de IFN- $\alpha$  produce una respuesta aumentada de células Th1 que se relaciona con una mayor susceptibilidad a la EM. Se cree que los hombres expresan con menor frecuencia que las mujeres, la variante genética que causa altos niveles de INF- $\alpha$ , estableciéndose así una prevalencia e incidencia mayor en el sexo femenino<sup>10,12</sup>.

En cuanto a la respuesta inmunitaria, el sistema nervioso (SN) como sitio inmunológicamente privilegiado, posee características diferentes a las del resto del cuerpo, con consecuencias evidentes respecto a infecciones e infiltrados celulares; la BHE aísla moléculas patógenas y no patógenas del LCR<sup>1</sup>. La EM es una patología que logra interrumpir la barrera aislante para llevar infiltrados al interior de la sustancia blanca cerebral y generar con los leucocitos reacciones inmunológicas activas que comprometen la integridad neuronal y de la microglia alterando las funciones de transmisión y regulación neurohumoral que mantienen el funcionamiento nervioso corporal.

La activación leucocitaria y su migración hacia SNC y su relación con la fisiopatología de la enfermedad no se conoce muy bien, aunque varios estudios han logrado comparar una posible infección viral con una posterior reacción cruzada entre antígenos virales y la PBM<sup>13</sup>, y una condición genética preexistente que origina clones

autoreactivos de linfocitos T capaces de degradar y alterar la homeostasis de las células de la glia, especialmente los oligodendrocitos.

De acuerdo con las dos hipótesis se ha logrado correlacionar una predisposición genética innata en los pacientes para expresar en la BHE, adhesinas endoteliales como las selectinas y las ICAM (*Intercellular Cell Adhesion Molecule*) o las VCAM (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) que facilitan la migración leucocitaria a través de los vasos sanguíneos cerebrales (ver gráfica 1); de igual forma la integrina VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) que se expresa en los linfocitos, es un factor predisponente a la enfermedad, facilitando la migración y así dando inicio a la inmunopatogénesis de la EM.

En esta revisión se resaltarán la lesión desmielinizante, que se inicia con la migración de las células que facilitan las reacciones inflamatorias produciendo el desgaste y la lesión axonal y los componentes celular y humoral. Posteriormente se abarcará la remielinización y sus implicaciones en el curso de la patología.

## Componente celular

El inicio de la activación celular se da en la periferia, en un proceso en el que se cree hay una presentación de un antígeno de un patógeno de una forma que su estructura se asemeja o imita la estructura de un autoantígeno, en este caso el de la mielina, por las células presentadoras de antígeno. La presentación de este antígeno por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) tipo II (HLA-DR2), al TCR (receptor de células T) activa clones autorreactivos de células T, que proliferan y se diferencian a Th1 produciendo diferentes citoquinas que juegan un papel decisivo en la enfermedad tales como el INF- $\alpha$  o la IL-2 y linfoquinas<sup>14</sup>.

La migración de los linfocitos autoreactivos hacia SNC tiene causa desconocida, aunque está relacionada con la expresión genética de moléculas endoteliales y liberación de interleuquinas en vasos sanguíneos cerebrales, lo que conlleva a quimiotaxis celular y penetración endotelial con actividad lítica. Se ha asociado la expresión inicial de moléculas de adhesión con un componente predisponente genético, ya que no es producto de ningún proceso anormal en el tejido y el estudio de migración celular inicial es confuso por la escasa o nula presencia de síntomas en la primera etapa de la enfermedad, evidenciando la fase propia desmielinizante con alteraciones en las funciones motoras y sensoriales del paciente<sup>13</sup>.

Posterior al infiltrado celular inicial se desencadena una serie de acontecimientos inmunológicos que exacerba la presentación antigénica, comenzando con la interacción de microglíocitos y linfocitos T; la cascada de eventos prosigue con mayor presentación antigénica por parte de las CPA (Células Presentadoras de Antígeno) y secreción de interleuquinas (IL-12 o IL-4) para la diferenciación de linajes, con mayor quimiotaxis hacia el sitio de penetración. Es de resaltar que en la presentación antigénica se modifica el clon presentador hacia MHC-I, con el fin de activar clones de linfocitos CD8 que están directamente relacionados con citolisis y la generación de apoptosis por expresión de proteínas patógenas intracelulares, como lo es la PBM. Estudios realizados en animales sugieren que la presentación a través de MHC-I se relaciona con mayor daño axonal por procesos mediados con clones citolíticos CD8<sup>c16</sup>.

Según estudios realizados la diferenciación de linaje a células Th1 indica una respuesta agresora no regulatoria, esta última producida por linaje Th2, que desencadena una cascada de inflamación continua por medio de sus citoquinas de excreción, tales como son IL-23, IL-17 e INF- $\alpha$ <sup>15</sup>.

La secreción de interleuquinas para hacer diferenciación, mantener la activación y generar el proceso inflamatorio también desencadena la quimiotaxis de células B. La presencia de estos linfocitos genera una síntesis intratecal de inmunoglobulinas (Igs), que forman parte de los factores humorales mas adelante expuestos en la patogénesis de la EM. La proliferación marcada de clones B por ausencia de células reguladoras o factores de control se ve reflejada en una hipermutación somática de los receptores expresados en la superficie celular<sup>d13</sup>.

Otra de las células importantes en el proceso de desmielinización es el macrófago, ya que interviene como célula fagocítica y mediadora del daño axonal con la liberación de diversos factores solubles degradantes de la mielina<sup>e16</sup>.

Se puede pensar que las interacciones celulares con los intermediarios citoquímicos y las estructuras relacionadas con la patología constituyen una unidad de patogenia capaz de generar degradación por agentes secretados por cada una de las células, que implican una relación mas específica entre ellas con la consecución de medios inflamatorios mas agresivos incrementados por potenciadores tanto celulares como humorales que inducen lesión<sup>2,14,16</sup>.

Los procesos principales que influyen en el desarrollo de la placa desmielinizante y de la patología de la enfermedad son la migración de linfocitos con clones reactivos Th1, la activación de clones CD8 en la materia blanca y la presencia de células presentadoras antigénicas con secuencias mielínicas en sus unidades de expresión. También juegan un papel importante en el desarrollo de la desmielinización y de la remielinización, los factores humorales secretados por las células inmunológicas presentes en el sitio de lesión, generándose así una respuesta autoinmunitaria<sup>5</sup>.

### Componente humoral

La diferenciación del linaje linfoide acarrea patrones de comportamiento celular y humoral diferentes en el sitio de lesión; como se ha mencionado, en la EM la producción de IL-12 induce a que los linfocitos T "naive" se diferencien hacia el tipo Th1 quienes secretan mediadores proinflamatorios tales como IL-2, INF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , linfotoxinas, entre otros, los cuales generan una reacción inflamatoria. Estos mediadores proinflamatorios activan las células que participan en los procesos inflamatorios, induciéndolas a secretar óxido nítrico (NO), un radical libre con capacidad de destrucción tisular, y en el caso de la EM, destruye la microglia y los oligodendrocitos, dando así origen a la placa desmielinizante.<sup>16</sup>

Existe una relación directa entre la transcripción de genes que codifican para la proteína citoplasmática STAT-4, que permiten la diferenciación a Th1, con la presencia de factores humorales como IL-12, TNF y TGF<sup>14</sup>. Varios estudios han demostrado que en los pacientes que presentan la enfermedad, la baja diferenciación de linaje linfoide T hacia Th2 se debe a que existe un aumento en los niveles séricos y en el LCR de IL-12 y de INF- $\alpha$  y niveles muy bajos de IL-4<sup>12,14,16</sup>.

Se cree que la IL-12 es estimuladora en la síntesis de proteínas que previenen enfermedades neurológicas, pero no se ha conseguido hacer una interrelación entre su presencia, aumento en niveles y factor protector; sin embargo, se ha evidenciado que ésta estimula a las células promotoras de inflamación y activa a las células para que liberen NO<sup>12</sup>

La IL-23 se encuentra en las recaídas de pacientes con EM recurrente. Induce una inflamación no mediada por Th1, estimulando a célula T activadas a sintetizar IL-17, una citoquina proinflamatoria, que estimula a las células endoteliales y a los macrófagos a producir mediadores

inflamatorios como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  y a sintetizar la NOS<sub>2</sub> (Óxido Nítrico Sintetasa-2) IL-17 es una de las moléculas principales mediadoras en la destrucción de oligodendrocitos, potenciando más a las células leucocitarias que el INF- $\alpha$ <sup>14</sup>. La actividad de la IL-23 es generada a través de los TLR (*Toll-like receptors*), hecho que lleva a suponer activación de la célula inmunitaria por Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP's), y que da más peso a la hipótesis sobre el origen de la EM, sobre el mimetismo molecular de proteínas víricas. (No se suponen proteínas bacterianas ni micóticas por la forma de presentación a través de MHC-I)<sup>12</sup>. Existen otras moléculas solubles encontradas en los estudios de LCR de pacientes con la enfermedad, tales como factores de crecimiento, que modifican el crecimiento axonal. Otros factores moleculares proceden sinérgicamente con estas moléculas activando genes llamados NoGo, que actúan inhibiendo el crecimiento células, inactivando factores antiapoptóticos (BCL) y bloqueando la remielinización<sup>16</sup>.

Las sustancias neurotransmisoras y hormonales también alteran las funciones neurológicas, y por su disponibilidad en el medio están en la capacidad de causar mayor daño neuronal. El glutamato, un neurotransmisor excitatorio, interviene también como factor de toxicidad neuronal, ya que induce a la muerte celular por medio de cambios electrolíticos al interior celular, produciendo una falta de equilibrio osmótica. El AMPA (*alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiónico*) es el mediador de la toxicidad inducida por el neurotransmisor excitatorio glutamato, que está presente en oligodendrocitos y neuronas. Durante la inflamación en la EM los linfocitos, la microglia y los macrófagos liberan cantidades excesivas de glutamato, que activan los receptores AMPA y maximizan los daños causados por el neurotransmisor<sup>17</sup>.

En relación a la actividad del complemento hay pocos reportes, pues se cree que solo interviene en la opsonización de la PBM como marcador para células fagocíticas presentes en el lugar de lesión<sup>2</sup>.

Son entonces los factores humorales los principales determinantes de la lesión desmielinizante ya que son los inductores de una respuesta celular inflamatoria exacerbada y de la inactivación de respuestas reguladoras. La toxicidad del NO y el glutamato juega un papel fundamental en la destrucción axonal, ya que son de las pocas moléculas humorales que no generan retroalimentación positiva para la constante activación de células productoras de ellas mismas<sup>16</sup>.

Los procesos inmunes llevan en general a un daño axonal en la mayoría de las ocasiones irreparable por la pérdida de la mielina, lo que conlleva a varias modificaciones en la fisiología normal de la neurona, y por lo tanto en la conducción de impulsos nerviosos<sup>17</sup>. En el curso de la EM se observa una pérdida axonal del 60% evaluado en pacientes crónicos, utilizando como indicadores de esta modificación la desfosforilación de neurofilamentos, las alteraciones en el transporte axonal (evidenciada en la neuropatía periférica del paciente), la expresión de canales de calcio y sodio, las transacciones axonales y la acumulación de proteínas (acumulación de Proteína Precursora Amiloide)<sup>2</sup>. Los procesos de daño axonal generalmente son posteriores a la desmielinización, pero pueden ocurrir paralelamente. Los componentes liberados por células inflamatorias son axonotóxicos, y además de destruir la unidad oligodendrocito-axón, pueden crear una susceptibilidad neuronal a daño inmediato. El equilibrio osmótico se ve afectado de manera tangible y es evidente la pérdida de la membrana, permitiendo el ingreso no controlado de iones calcio, que por metabolismo celular activan proteasas que logran la degradación del citoesqueleto neuronal y la degradación axonal<sup>2,7,16</sup>.

Con la pérdida mielínica que genera un contacto directo del axón con el medio, se inician en éste un sin número de mecanismos adaptativos eficientes para mantener su estructura y función relativamente estables, como es la expresión y proliferación anormal de canales de sodio para aumentar la entrada del ión, y así mantener la velocidad del impulso<sup>18</sup>. En el sitio de daño axonal se expresan CXCR y CCR, que son receptores de quimioquinas responsables de la acumulación de oligodendrocitos en el área de lesión<sup>16</sup>.

Se ha estudiado un reclutamiento de precursores de oligodendrocitos que expresan el exón II de los genes de la mielina, los cuales remielinizan las lesiones a través de la PBM, y genes para la mielogénesis con activación de Olig1, que es el primer factor de transcripción de oligodendrocitos hallado en los pacientes con EM<sup>19</sup>.

## Clínica

Las manifestaciones clínicas en algunos pacientes pueden presentarse de forma aguda con compromiso significativo de funciones motoras y en otros, con signos y síntomas de la forma crónica como pérdida progresiva de la visión y control de esfínteres, comúnmente alertadores (tabla 1). Con más frecuencia se presenta

debilidad en uno o más miembros, visión borrosa, alteraciones en la sensibilidad, hiperreflexia, espasticidad, parestesias, dolor o hiperestésias, diplopía y ataxia, aunque la debilidad puede al principio parecer consecuencia de algunas actividades como el ejercicio. Algunas personas pueden tener manifestaciones menos frecuentes como lesiones y traumatismos en los pies y episodios incontrolables de risa, de llanto o de depresión. Pueden encontrarse e incluso puede perderse un reflejo tendinoso o generarse una parálisis facial; también se puede presentar vértigo con marcha inestable, vómito, micción imperiosa o pérdida de control miccional e incontinencia urinaria o intestinal en fases muy avanzadas<sup>20</sup>.

Existen algunos síntomas auxiliares como la sensibilidad al calor, la fatiga y ataques paroxísticos y síndromes asociados como el Síndrome de Lhermitte (sensación eléctrica al flexionar el cuello) y el signo de Hoffman (flexión y aducción del pulgar al flexionar la falange distal del 3er dedo).

## Tratamiento

Actualmente existen tratamientos no del todo efectivos, pero que han resultado muy beneficiosos en la detención de la enfermedad como son las terapias con IFN- $\beta$  (que modifica la respuesta, induciendo una polarización a clones linfocíticos Th2, disminuyéndose así la sintomatología por inactivación de la secreción de citoquinas proinflamatorias) y el uso de acetato de glatiramer e inmunosupresores como la mitoxantrona, ciclofosfamida, metotrexate o azatioprina los cuales parecen cambiar el curso de la enfermedad para evitar la neurodegeneración completa (bloqueando la respuesta inmune del paciente, y así impidiendo la activación de clones autorreactivos de linfocitos T, con la consecuente disminución en la actividad inflamatoria y neurodegenerativa de la enfermedad)<sup>20,21,22</sup>.

## Terapia con interferones

Los interferones son citoquinas que poseen efectos antivirales, antiproliferativos y antitumorales<sup>22</sup>; en el hombre se han identificado tres tipos de interferones principales:  $\alpha$  y  $\beta$  o tipo I y los  $\gamma$  o tipo II. Los interferones tipo I aumentan la función supresora inespecífica de las células T; el INF- $\beta$  producido por varios tipos celulares, incluyendo fibroblastos y los macrófagos, es el más usado por su capacidad de prevenir la llegada de células T, limitar la presentación de antígenos en el sistema nervioso central, disminuir la amplificación de respuestas inmunes locales



**TABLA 1.** Diagnóstico diferencial de la Esclerosis Múltiple

Síndromes genéticos	Paraplejías y ataxias hereditarias Atrofia óptica de Leber Citopatías mitocondriales
Desordenes vasculare	Fístula espinal arteriovenosa Hemangioma cavernoso Vasculitis del sistema nervioso central Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.
Lesiones de la fosa posterior y del cordón espinal	Malformación de Arnold- Chiari Ataxias no hereditarias
Trastornos psiquiátricos	Cambios en reacciones
Enfermedades Neoplásicas	Tumores de la medula espinal Linfoma del SNC
Desordenes Metabólicos	Desordenes en el metabolismo de la vitamina B12 Leucodistrofias
Enfermedades Auto inmunes	Síndrome de Sjögren Lupus Eritematoso Sistémico Enfermedad De Behçet Sarcoidosis Poliradiculopatía desmielinizante crónica asociada con síndrome de anticuerpos antifosfolipidos del SNC.
Infecciones	Mielopatía asociada al VIH Sífilis meningovascular Enfermedad de Eales Enfermedad de Lyme

Tomada y modificada de Agrawal SM, Yong VW, Immunopathogenesis of multiple sclerosis, in Neurobiology of Multiple Sclerosis, Int Rev Neurobiol 79C, 2007: 99-126.

que comprometen a la microglía y a las células T infiltrantes y por último inhibir al INF- $\alpha$  que tiene capacidad pro inflamatoria, razón por la cual suele empeorar a las personas con EM<sup>23</sup>.

Actualmente la fisioterapia y la terapia ocupacional han cobrado gran importancia en el manejo de las consecuencias de la patología como tratamiento óptimo logrando que los pacientes que han padecido la enfermedad obtengan la oportunidad de tener una vida con más calidad y que les permita realizar ciertas actividades por sí mismos. Cabe anotar que cuando no se acude a un tratamiento óptimo el desenlace final será la muerte antecedida de secuencias trágicas no solo para quien padece la enfermedad, sino para quienes los rodean, el deterioro neurológico puede comenzar con episodios de pérdida de sensibilidad y actividad motora, hasta la pérdida absoluta de todas las capacidades vitales.<sup>23</sup>

Debido a que la EM es una enfermedad de difícil manejo por las implicaciones inmunológicas que la producen y a la constante duda que surge de usar un determinado tratamiento que por un lado sea efectivo pero por otro, pueda generar signos y síntomas contrarios a lo esperado, actualmente se están realizando ensayos que buscan encontrar tratamientos que además de lograr detener la enfermedad, controlar sus síntomas y evitar que continúe su progresión, logren mejorar las lesiones del sistema nervioso que causan grandes dificultades en la realización de ciertas actividades y que generan una reacción de impotencia, no solo en quien la padece, sino en quienes lo rodean<sup>21</sup>. En la búsqueda de nuevos tratamientos se han realizado investigaciones cuyo objetivo es bloquear receptores celulares de sustancias axonotóxicas como el NO y el glutamato, intentando así la prevención de degeneración axonal mas allá de la propiamente establecida en el momento de diagnóstico médico de la patología.<sup>7,16</sup>

Aunque hay medicamentos que ayudan a disminuir los síntomas entre estos los analgésicos, se espera encontrar una terapia farmacológica que permita no solo contrarrestar los efectos de dicha enfermedad, sino también disminuir las secuelas que suelen quedar en la etapa final de la patología. Es importante recordar que el tejido cerebral esta compuesto por células no regenerativas, entonces no es posible el tratamiento recuperador porque una vez que se ha producido la degeneración axonal recuperar el normal funcionamiento es muy difícil<sup>19</sup>.

## Conclusiones

La genética está íntimamente ligada a la expresión de proteínas y receptores inductores de actividad que generan reacciones hasta ahora desconocidas inductoras de la EM. Es una enfermedad vinculada directamente con una sobreactividad de células proinflamatorias del sistema inmune, con la respectiva secreción de citoquinas axonotóxicas y de degeneración axonal.

El daño axonal es evidenciable a través de la presentación de signos y síntomas en el paciente, reduciendo impulsos nerviosos por canalopatías y falta de mielina traducido en neuropatías.

Los tratamientos no son del todo efectivos por los múltiples factores causantes de la desmielinización, pero se ha logrado intervenir en la modulación de citoquinas con fármacos que ayudan a que los lapsos entre recaídas sean más grandes, mejorando la calidad de vida del paciente.

## Referencias

- Cotran R, Kumar V, Tucker C. Patología estructural y funcional de Robbins. 6a ed. Mc Graw Hill- Interamericana. Mexico. 2000.
- Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13): 938-952.
- Miserda R. Un nuevo paradigma propuesto para la esclerosis múltiple; *Pharos*. 2002 May-Jun; 9(1):47-73.
- Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D. Principios de Medicina Interna de Harrison. 13a ed. Mc Graw Hill-interamericana. Mexico. 1994.
- Frohman E, Racke M, Raine C. Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354:942-55.
- Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2003 24: S265–S267.
- Goertsches R, Baranzini S, Morcillo C, Nos C, Montse C, Oksenberg J, et al. Evidence for association of chromosome 10 open reading frame (C10orf27) gene polymorphisms and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14: 412–414.
- Vyshkina T, Kalman B. linkage disequilibrium analyses within chromosome 19p in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14: 433–439.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple Sclerosis*. 2006; 12: 814-823.
- Aliza Ben-Zacharia, Linda Morgante. Conocimientos Básicos de Genética en Esclerosis Múltiple. Consortium of MS Centres; 2005. Disponible en: URL: <http://www.ms-care.org>
- Sotgiu S, Arru G, Mameli G, Serra C, Pugliatti M, Rosati G, et al. Multiple sclerosis- associated retrovirus in early multiple sclerosis: a six-year follow-up of a Sardinian cohort. *Multiple Sclerosis*. 2006; 12: 698-703.
- Agrawal S, Wee Yong V. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79C:99-126.
- Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert W, Neuhaus O, Hohlfeld R. Glatiramer acetate-specic T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. *Brain* 2002;125:2381-2391.
- Bruck W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2003; 24:S265–S267.
- Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunology*. 2001 Sep; 2(9):762-764.
- Duncan I, Goldman S, Macklin W, Rao M, Weiner L, Reingold S. Stem cell therapy in multiple sclerosis: promise and controversy. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14: 541–546.
- C de Andrés. Interés de los brotes en la Esclerosis Múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *REV NEUROL*. 2003; 36 (11): 1058-1064.
- Rizvi S, Agius M. Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(Suppl 6):S8–S14.
- Mongey A, Hess E. Drug Insight: autoimmune effects of medications—what's new? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008 Mar; 4(3):136-144.
- Ruiz-peña J, Duque P, Izquierdo G. Optimization of treatment with interferon beta in multiple sclerosis. Usefulness of automatic system application criteria. *BMC Neurology*. 2008;8:3.
- Pradilla, G. Leon-Sarmiento, F. Esclerosis Multiple en Colombia: cerrando la brecha. *Acta Neurologia Colombiana*. 2007 Mar; 23(1). Disponible en: URL: [http://publicaciones.acnweb.org/acta/2007\\_23\\_1.pdf](http://publicaciones.acnweb.org/acta/2007_23_1.pdf).

## METABOLISMO, REGULACIÓN Y FUNCIÓN DEL COBRE

ESTEBAN RODRÍGUEZ<sup>1</sup> Y BEATRIZ PESCADOR V., M.Sc.<sup>2</sup>

### Resumen

El cobre (Cu) es un oligoelemento esencial para numerosos procesos biológicos; por su función de cofactor y de grupo prostético tiene grandes implicaciones en el funcionamiento de la célula eucariótica, y por ende en el mantenimiento de la salud del hombre. Sus interacciones bioquímicas se enmarcan dentro de un grupo diverso de proteínas llamadas cuproenzimas, las cuales están involucradas en funciones como producción de hormonas, proceso de pigmentación, respiración mitocondrial, síntesis de proteínas de matriz extracelular, acción antioxidante y homeostasis de otros micronutrientes como el hierro. La función del Cu es dependiente de un número mayor de proteínas que se encargan de recibirlo y transportarlo hasta la cuproenzima correspondiente. Cualquier mutación en estas proteínas reguladoras origina cuadros clínicos típicos de tratamientos variables. Este artículo es una revisión de la literatura que tiene como objetivo recordar la importancia que tiene el Cu dentro del organismo humano, su metabolismo, su regulación y algunos de sus efectos por deficiencia e incremento, haciéndose énfasis en este último.

**Palabras clave:** cobre, metabolismo, enfermedad de Wilson, síndrome de Menkes.

### Abstract

The copper (Cu) is an essential trace element involved in many biological processes. Due to its functions as a cofactor and prosthetic group, it has great implications in the proper functioning of the eukaryotic cell. Therefore, it is very important in the maintenance of human health. Its biochemical interactions are framed within a diverse group of protein called cuproenzymes which are involved in various functions such as, hormone production, pigmentation processes, mitochondrial respiration, extracellular matrix protein synthesis and homeostasis and antioxidant function of micronutrients such as iron. Proper functioning of copper is dependent on a mayor group of proteins that are in charge of receiving and transporting it to the corresponding cuproenzyme. A mutation in any of these regulatory proteins set in typical clinical cases of variable treatments. The purpose of this article is demonstrated the importance of copper within the human organism, its metabolism, regulation and some of its effects by deficiency or excess.

**Key words:** copper, metabolism, Wilson disease, Menkes Kinky hair syndrome.

### Introducción

Dentro del mantenimiento de la homeostasis corporal del humano, se torna fundamental hablar sobre los niveles de ingesta, excreción y los mecanismos de regulación metabólica de micronutrientes tales como el Cu, ya que en el caso especial de este metal se involucran muchos funcionamientos vitales del cuerpo humano. Las importantes reacciones bioquímicas que mantiene el cobre con macromoléculas lo convierten en indispensable para la vida, y también en una sustancia tóxica con capacidad de provocar la muerte de un individuo. El Cu, elemento

químico clasificado como metal pesado (de transición) dúctil, de número atómico 29 y peso atómico 63,546 g/mol; tiene grandes implicaciones en el funcionamiento de la célula eucariótica y por ende también en el mantenimiento de la salud del hombre.

El Cu tiene diversas acciones dentro del cuerpo humano, su mecanismo es netamente molecular y su efecto se revela a nivel sistémico; interactúa por lo menos con una docena de enzimas (cuproenzimas) a las que se une a residuos de aminoácidos específicos dentro del sitio activo “como cofactor” (p.ej: hemoglobina, tirosinasa, cerulo-

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Biología Molecular. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Beatriz Pescador beatriz.pescador@unimilitar.edu.co. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729

plasma, etc.), interfiere con otros metales tales como cobalto, hierro, manganeso y molibdeno en las reacciones de transferencia de electrones (1) y participa en los procesos de síntesis de hormonas y pigmentación. Su papel puede observarse en los estados de mala pigmentación cutánea, de deficiencias inmunológicas, de alteraciones nerviosas y daño oxidativo, entre otras (2).

Aunque la mayoría de interacciones del Cu dentro de nuestro organismo son benéficas, este tiene la capacidad de reaccionar con el peróxido de hidrógeno como también con parejas redox y producir el deletéreo radical hidroxilo, perteneciente a las especies reactivas del oxígeno (ROS: *Reactive Oxygen Species*) (2).

Los valores adecuados de ingesta de Cu varían con respecto a la edad y estos deben ser consecuentes con los valores de referencia de concentración sérica en personas saludables. La literatura internacional se centra en dar valores de ingesta para adultos y según varios autores, la cantidad dietaria recomendada (RDA: *recommended dietary allowance*) es de 0,9 mg/día con un valor máximo de ingesta (UL: *upper intake level*) de 10 mg/día (1,3,4), lo que da una concentración sérica de cobre libre relativamente baja alrededor de  $0,5 \times 10^{-10} \text{M}$  (5); para niños, los valores de referencia de concentración sérica se establecen en 0,78-2,51  $\mu\text{g/ml}$  (6). Aproximadamente 2 mg/día de Cu de alimentos como legumbres, papas, mariscos, agua del acueducto, granos, té, infusiones de hierbas, sopas y carne vacuna, son fácilmente absorbidos en el intestino delgado (4,5,7).

## Metabolismo del cobre

### Metabolismo celular

El Cu es transportado al interior de las células por una familia de proteínas transmembrana llamadas "familia 31 transportadora de solutos, transportadoras de cobre" (Sc131: *Solute carriers family 31, copper transporters*) conocidas principalmente como proteínas "Ctr" de las cuales se han identificado dos genes en el humano CTR-1 Y CTR-2 (8); se conoce más el funcionamiento de la proteína Ctr-1 que capta el Cu uniéndolo a la membrana celular y posteriormente, la proteína cargada de iones  $\text{Cu}^+$  es introducida por endocitosis (9). Estudios que utilizaron anticuerpos específicos para hCtr-1 (transportador 1 de Cu humano) y otras técnicas inmunohistoquímicas realizadas en tejidos humanos normales y en tejidos humanos malignos demostraron que las células de los islotes pancreáticos, las células enteroendocrinas de la mucosa gástrica y bronquiololes, las células C de la tiroi-

des, los oocitos y el cuerpo lúteo del ovario, la glándula seminal, el epidídimo y el ducto deferente del testículo, los plexos coroideos, núcleos del tuber cinereum del hipotálamo, ganglios autónomos y un subconjunto de células de la hipófisis anterior tienen mayor expresión de hCtr-1, dentro de los tejidos malignos estudiados el carcinoma indiferenciado, el carcinoma ductal *in situ* de mama y el carcinoma testicular entre otros demuestran tinción positiva para la expresión de hCtr-1 (10).

El proceso de captación de Cu o funcionamiento de Ctr-1 es dependiente del tiempo, temperatura, pH extracelular, concentración de Cu y concentración de  $\text{K}^+$ . (9,10,11). Estudios en las levaduras *S. cerevisiae* y *S. pombe* muestran que antes o al mismo tiempo que ocurre la captación de alta afinidad, el ion  $\text{Cu(II)}$  se reduce a  $\text{Cu(I)}$  por medio de varias metaloreductasas codificadas por la misma levadura (11), pero este mecanismo en las células humanas no es muy claro (1).

Debido a la alta reactividad del Cu, las células deben mantener controlados los niveles del ion  $\text{Cu}^+$  libre intracelular y extracelular y por lo tanto, este se encuentra muy poco (1,5,7); una vez es introducido a la célula, entra en acción un mecanismo de metalochaperonas las cuales van a unir el ion  $\text{Cu}^+$  a sus respectivas cuproenzimas. Se conocen varias metalochaperonas, que se clasifican según la cuproenzima que pliegan, como la Atx1 (SOD: superóxido dismutasa, tirosinasa, Cp, lisil oxidasa), CCS (Chaperona del cobre para la SOD), Cox17 (citocromo c oxidasa), MT metalotioneína (relacionada con el mecanismo de almacenamiento), Murr1 (interactúa con ATP7B: ATPasa hepática del Cu) y APP (proteína de membrana y probablemente tiene acción en la captación de cobre a nivel cerebral ATP7A); estas dos últimas fueron recientemente descubiertas y se encuentran en el sistema retículo endoplásmico (RE)-Golgi-Vesículas junto con las proteínas transportadoras de Cu y también metalochaperonas: la ATP7A (proteína de la enfermedad de Menkes) en neuronas, astrocitos entre otras células y la ATP7B (proteína de la enfermedad de Wilson) en hepatocitos (1).

El hígado es el principal órgano de almacenamiento del Cu y su metabolismo en el hepatocito ha sido el más estudiado. Aunque en el estudio de Holzer (2006), utilizando técnicas inmunohistológicas, no se pudo demostrar la expresión de hCtr-1 en hepatocitos, en otros trabajos que han utilizado Northern Blot, si se pudo demostrar su expresión (7,11,12).

La introducción del Cu al citoplasma del hepatocito lo realiza la hCtr1 por medio de cuatro vías (7):

- Unión al pool cobre/metalotioneina o al glutatión para ser almacenado.
- Circulación a la mitocondria para ser incorporado a la citocromo C oxidasa vía Cox17.
- Unión a CCS para hacer parte de la SOD.
- Incorporación a la Cp vía Atx1 / ATP7B en el sistema RE-Golgi-Vesícula.

## Cuproenzimas

Como ya se mencionó las concentraciones de Cu libre intracelular y sérico son muy bajas y se encuentra principalmente unido a las cuproenzimas, de las cuales se han descubierto por lo menos 8 (Tabla 1).

- **Ceruloplasmina (Cp)** es una  $\alpha$ -2 glicoproteína hepática que une seis átomos de Cu, tres de los cuales están ubicados en el core o parte central de la proteína e intervienen en la captación de electrones del oxígeno y los otros tres se agrupan en los lados carboxi y amino terminales de la parte externa de la proteína, para llevar a cabo la actividad de ferroxidasa (convierte  $Fe^{++}$  a  $Fe^{+++}$ ). El 95% del Cu plasmático se une a esta proteína dentro del metabolismo normal; sin embargo, se presume que la unión a la albúmina y la histidina es importante para el transporte a través del torrente circulatorio hacia los tejidos como también para el almacenamiento en el hígado; a diferencia del hCtr-1, la síntesis de Cp es independiente de los niveles de Cu en el organismo. Se ha demostrado experimentalmente que la deficiencia de holoceruloplasmina ocasionada por desordenes genéticos, causa daños en la regulación del Fe pero no en la del Cu y los pacientes con aceruloplasminemia no tienen hallazgos clínicos de deficiencia de Cu o de anomalías en su homeostasis (7,13).
- **Citocromo C oxidasa (COX)** es una enzima fundamental de la fosforilación oxidativa, mecanismo regulador de la energía del metabolismo oxidativo;

está compuesta por trece subunidades de las cuales, las tres más grandes que están codificadas por el ADN mitocondrial, conforman el sitio catalítico o core (I, II y III). La subunidad I o CO I es la región catalítica de la enzima y sólo las subunidades I y II tienen al Cu como cofactor el que es incorporado por SCO1, SCO2, COX11 y COX17 (14). La función de este complejo enzimático como componente de la cadena respiratoria es catalizar la formación de agua a partir del oxígeno, por transferencia de electrones del Citocromo c al oxígeno molecular (14, 15). Los electrones pasan del Citocromo c a través de la subunidad II vía cofactor CuB y la subunidad I vía cofactor hem A, hacia el centro binuclear (bimetálico), está formado por los cofactores CuB y hem A3 que también hacen parte de la subunidad I (14,15). Este sistema permite que ingresen cuatro electrones y junto a cuatro protones de la matriz son utilizados para la reducción del oxígeno (14). Los defectos genéticos de la subunidad catalítica (CO I) expresan fenotipos clínicamente diferentes, como la neuropatía óptica hereditaria de Leber, la anemia sideroblástica adquirida idiopática, el síndrome de Leigh, la deficiencia de Citocromo c Oxidasa y la mioglobulinuria recurrente (14,15). Sin embargo, los defectos relacionados con SCO1 y SCO2 tales como la falla hepática y encefalopatía del neonato y la cardiomiopatía fatal infantil, respectivamente (16,17), son muy similares a las alteraciones que se presentan en la toxicidad por Cu en la enfermedad de Wilson.

- **Cu, Zn Superoxido dismutasa 1** es un homodímero citoplasmático de peso molecular de 32.500 daltons y tiene como cofactor un átomo de Cu y uno de zinc (Zn) por subunidad. Su función es eliminar los radicales libres derivados del oxígeno que se producen por las reacciones normales del metabolismo celular y que son tóxicos para el organismo. Los defectos en su gen causan esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa con daño en

**TABLA 1.** Proteínas dependientes de Cu

NOMBRE	FUNCIÓN
Cu, Zn Superoxido Dismutasa (SOD)	Antioxidante
Citocromo c Oxidasa (COX)	Respiración mitocondrial
Tirosinasa	Producción de melanina
Lisil Oxidasa (LOX)	Unión intermolecular de colágeno y elastina
Ceruloplasmina (Cp)	Ferroxidasa
Hephaestina	Emanación intestinal de hierro
Dopamina $\alpha$ Hidroxilasa (DBH)	Producción de catecolaminas
Peptidoglicina $\alpha$ monoamida oxigenasa (PAM)	Procesamiento de hormonas neuropeptídicas y peptídicas

Información tomada de Shim H et al. (2003) (7).



las motoneuronas superior e inferior sin alteraciones sensitivas, que puede causar la muerte por parálisis completa (14,18,19).

- **Lisil oxidasa (LOX)** es una enzima extracelular que inicia el proceso de reticulación o enramado entre el colágeno y la elastina catalizando la deaminación oxidativa del grupo amino-épsilon de los residuos lisina e hidroxilisina de las fibras colágenas y lisina de las fibras de elastina en la matriz extracelular (20). Sus desordenes genéticos están relacionados con la aparición del síndrome exfoliativo o glaucoma exfoliativo o XFG (del inglés: *xfoliative glaucoma*) caracterizado por la acumulación de microfibras de glicoproteínas y proteoglicanos en las estructuras de la fosa anterior del ojo, mas predominantemente la superficie anterior del cristalino y el margen pupilar (20, 21). Clásicamente, al examen con oftalmoscopio, se caracteriza por un disco central visible, una zona clara intermedia creada por el material de exfoliación del iris y una zona periférica granular (21).
- **Dopamina  $\alpha$ -monooxigenasa (DBH)** o dopamina  $\alpha$ -hidroxilasa es una enzima oxidoreductasa de 617 residuos aminoácidos de longitud, con estructura homotetramérica compuesta por dos dímeros unidos por puentes bisulfuro, ubicada en vesículas citoplasmáticas (gránulos cromafines) de células glandulares y nerviosas (medulares). Su función es la conversión de dopamina en noradrenalina, para lo cual necesita ácido ascórbico y Cu como cofactor (dos iones Cu por cada subunidad) (22). El daño en el gen de la DBH causa síndromes de disfunción aislada de la neurotransmisión autonómica noradrenérgica, caracterizados por hipotensión ortostática, ptosis palpebral, congestión nasal, hipotonía musculoesquelética, hipoglucemia, entre otros síntomas y signos similares. Estos aparecen a una temprana edad y no resuelven con manejo sintomático común (23). El diagnóstico se implementa realizando mediciones en los diferentes fluidos biológicos de adrenalina, noradrenalina y dopamina, encontrando ausencia de las dos primeras moléculas y una cantidad de hasta 20 veces mayor a su nivel normal de dopamina (24).
- **Peptidoglicina monoamida oxigenasa (PAM)** es un monómero con doble acción enzimática que cataliza la alfa-amidación del extremo carbono terminal de distintos péptidos, especialmente los neuropéptidos; esta reacción es de vital importancia en la actividad biológica de estos péptidos. Su función la lleva a cabo por medio de una monooxigenasa produciendo un

intermediario inestable: peptidil(2-hidroxiglicina), que es llevado a un proceso de transformación por una liasa dando como resultado el glioxilato y el correspondiente péptido desglucina amida. La enzima está compuesta por 973 residuos aminoácidos, pesa 108.332Da y utiliza como cofactores al Zinc (Zn) y al Cu, parte fundamental para la función de liasa y monooxigenasa, respectivamente. El complejo PAM está compuesto por cuatro isoformas las cuales solo difieren en su ubicación intracelular. Las isoformas I y II se encuentran como proteínas transmembranales y las isoformas III y IV se encuentran en gránulos citoplasmáticos y son secretadas al espacio extracelular. Estos isómeros proteicos son el producto del splicing alternativo, un proceso de regulación post-translocacional (25).

- **Tirosinasa** o también llamada monofenol monooxigenasa, es una oxidoreductasa dependiente del Cu que se ubica en la membrana de los melanosomas de células epiteliales o como proteína transmembrana de diversos tipos celulares. Tiene como funciones la producción de pigmentos polifenólicos como la melanina y cataliza las conversiones de tirosina a DOPA, de DOPA a DOPA-quinona y posiblemente de 5,6-dihidroxiindol a indol-5,6 quinona. Es un dímero de 529 residuos aminoácidos de longitud que liga dos iones de Cu por cada subunidad; tiene dos isoformas producidas por splicing alternativo, de las cuales la isoforma II es más pequeña y no tiene confirmación experimental de su existencia natural. Los polimorfismos en el gen de la tirosinasa originan la variabilidad del color de piel, ojos y cabello del ser humano, por lo tanto está involucrada en diversas alteraciones patológicas importantes de la pigmentación de las faneras, tales como el albinismo oculocutáneo y sus tipos y el síndrome de Waardenburg (26).

## Regulación del Cu

Es un paso importante para mantener su homeostasis que se realiza a través de la regulación de la velocidad de absorción, de la regulación del tráfico de las enzimas ATP7A y ATP7B que son ATPasas transportadoras de Cu sobre el sistema RE-Golgi-Vesícula y de la regulación de la excreción biliar (27, 28). La concentración de Cu en orina y en el cabello también son consideradas como vías de excreción; sin embargo, estas rutas no son significativas por la poca cantidad de Cu que excretan y ello tiene poco efecto en la retención del metal (3). ATP7A y ATP7B son ATPasas tipo-P de los transportadores de cationes, con seis dominios de unión al Cu, y además de suplir el metal a varias cuproenzimas, actúan como

bombas de flujo que regulan la cantidad de Cu que sale de la célula (27). Es importante mencionar que la ATP7A redistribuye su localización intracelular cuando se perciben altos niveles de Cu.

El Cu es absorbido principalmente en el intestino delgado, y la rata de absorción depende de la concentración en la luz intestinal (ingesta); cuando la ingesta es alta la absorción es baja (27), y cuando es baja la rata de absorción y el transporte total de Cu a la sangre es alto (28). Esto se cuantificó con valores determinados: para que la rata de absorción aumente en un 80% y el transporte total hacia la sangre aumente 65%, la ingesta debe ser disminuida en un 40%; también se observó que una ingesta menor (13%) no es suficiente para variar la rata de absorción pero si aumenta al doble el transporte total hacia la sangre. Los cambios en la absorción y en el paso por la membrana basolateral hacia el torrente sanguíneo comienzan a ser notorios después de cuatro horas de establecida la depleción en la ingesta de Cu (28).

Las investigaciones realizadas en modelos animales y en cultivos de células de mucosa intestinal, han demostrado que la absorción de pequeñas cantidades de Cu ( $12\mu\text{g}$ ) es un proceso dependiente de energía y que está mediado por uno o mas transportadores saturables Ctr-1, y de igual forma se descubrió que a concentraciones mayores de Cu la difusión independiente de transportadores juega un rol importante así como el movimiento general transmucoso de fluidos (28). Se pensaba que la distribución del hCtr-1 en la superficie de la membrana plasmática del enterocito disminuía cuando se encontraban altos niveles de Cu en el medio; sin embargo, esta hipótesis declinó cuando se determinó que la localización celular del hCtr-1 no varía con los niveles de Cu. La localización constante y estable del hCtr-1 es resultado de un proceso dinámico que incluye el ciclo rápido de la proteína desde un compartimiento intracelular perinuclear hasta la membrana plasmática donde se liga al Cu formando el complejo hCtr-1-Cobre que posteriormente es endocitado para llevar el metal al citoplasma (29).

El Cu que no es utilizado para producir cuproenzimas y que no es almacenado, es excretado por la vía biliar y eliminado por las heces. El mecanismo de excreción biliar se hace por medio de la ATP7B la cual se redistribuye desde el sistema RE-Golgi-Vesículas a compartimientos vesiculares que migran al epitelio biliar cuando hay concentraciones elevadas de Cu manteniendo así los niveles totales de Cu dentro de un rango aceptable (7, 27).

El estudio de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del Cu han permitido esclarecer el funcio-

namiento de la ATP7B; los pacientes con enfermedad de Menkes tienen niveles séricos bajos de Cu posiblemente debido a una mala absorción y transporte de Cu a través del intestino delgado acumulándolo en los enterocitos, lo que sugiere que la ATP7A es indispensable en el paso del Cu del enterocito a la circulación portal; en los pacientes con enfermedad de Wilson, que tienen ratas de excreción de Cu supremamente disminuidas llegando a tener niveles tóxicos, en donde la ATP7B también es muy importante en la excreción biliar de este metal (27).

Se presume que el paso mas regulado de la homeostasis del Cu es el transporte por la membrana basolateral del enterocito hacia los vasos sanguíneos, el cual es dependiente de energía y mediado por ATP7A; en este paso la viabilidad relativa de otros metales tales como el Zn, Hierro (Fe) y Cadmio (Cd) puede reducir la cantidad de Cu que atraviesa la membrana basolateral por inducción de la metalotioneina que va a unirse al Cu entrante formando una especie de obstrucción. La MT tiene mas afinidad sobre el Cu(II) que sobre el Cd(II) y el Zn(II) (28).

Al aumentar los niveles séricos de Cu lo suficiente, se manifiestan ciertas situaciones clínicas claras, las cuales son útiles para realizar el diagnóstico acertado de la alteración causada por la irregularidad del metabolismo del Cu; sin embargo, estos marcadores clínicos no son suficientemente sensibles para revelar cambios mínimos en los niveles de Cu lo cual puede ser relevante en la exposición crónica a niveles elevados (2).

### Enfermedad por Toxicidad – Enfermedad de Wilson (EW)

La EW o degeneración hepatolenticular progresiva es una alteración genética autosómica recesiva de la ATP7B; el gen que codifica para esta enzima está localizado en el cromosoma 13q14.3 – q21.1. Se caracteriza por presentar niveles séricos aumentados de Cu en varios tejidos, especialmente muestra un incremento del Cu intracelular en los hepatocitos (30,31). Esta entidad puede generar situaciones clínicas claras que son útiles para realizar un diagnóstico acertado de la alteración causada por la irregularidad del metabolismo del Cu; sin embargo, estos marcadores clínicos no son lo suficientemente sensibles para detectar cambios mínimos en los niveles de Cu que puede ser relevantes en la exposición crónica a niveles elevados (2).

Los niveles séricos de la Cp en los pacientes con EW son muy bajos debido a que se disminuye su tráfico en el sistema RE-Golgi-Vesícula; además, el Cu que se elimina

por este sistema se acumula en el citoplasma del hepatocito debido a que esta alteración genética, incapacita a la célula para excretar el Cu acumulado por vía biliar o incluido en la holoceruloplasmina nascente, dando como resultado cirrosis y alteraciones neurológicas probablemente por daño oxidativo; por lo tanto, la Cp nos sirve como marcador para su diagnóstico y seguimiento (31,32). En la EW se han descrito varias características clínicas patognomónicas como la aparición de los anillos de Kayser-Fleischer en la periferia de la córnea y la tinción de la lúnula de las uñas de color azul celeste que pueden explicarse por el mismo mecanismo de almacenamiento del Cu. Otras manifestaciones como la hipercalcúria, la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis son comunes. Las alteraciones neurológicas son muy variadas van desde temblor parkinsoniano y convulsiones hasta síntomas psiquiátricos (cambios de conducta y psicosis) (31,33). En estudios realizados con resonancia magnética nuclear (RMN), se ha demostrado que las alteraciones más frecuentes son anomalías de los ganglios basales y atrofia generalizada de la corteza cerebral (31).

Concomitante con los daños que causa la acumulación de Cu en esta enfermedad se demostró la acumulación de Fe en el tejido hepático y se relaciona directamente con la presentación clínica de la enfermedad (7, 31).

### Enfermedad por Deficiencia – Enfermedad de Menkes (EM)

La EM es una alteración neurogenerativa progresiva que genera una deficiencia general de Cu debido al mal funcionamiento de varias cuproenzimas, es producida por la mutación del gen que codifica para la proteína ATP7A y se hereda como una característica genética recesiva ligada al cromosoma X (34). Como ya se mencionó la ATP7A es importante en el paso del Cu del enterocito a la circulación portal, por ende la suplencia enteral de Cu no va a ser efectiva por su mala absorción, proceso que puede mejorar si se administra suplementos de Zn (34). En estos pacientes además del proceso neurológico se observa un compromiso del desarrollo intraplacentario (7, 27). Los resultados obtenidos en modelos experimentales de la EM han generado la hipótesis de que la ATP7A es la bomba de Cu implicada en el paso a través de la barrera hematoencefálica y que genera el compromiso neurológico de esta entidad. Con la utilización de ratones *knockout* para el gen ATP7A se pudo demostrar que la enzima ATP7A es necesaria para el transporte placentario y la circulación fetal de Cu, ya que en ellos se puede observar defectos dentro de la circulación fetal y acumulación de Cu en la placenta (27).

Las manifestaciones clínicas de la EM son muy variables, hay un compromiso importante en el sistema tegumentario (cabello escaso, blanquecino y quebradizo) y en el neurológico, degeneración cerebral y cerebelar con convulsiones y alteraciones motoras y sensitivas (34).

### Conclusiones

El Cu es fundamental para los procesos metabólicos de otros micronutrientes como el del Fe y el del Zn, y su relación se puede notar al observar que las manifestaciones clínicas en las distintas enfermedades están correlacionadas con la función de los tres elementos (35).

Los defectos genéticos en las cuproenzimas son muy variables y las alteraciones del Cu (deficiencia o exceso) generan cuadros clínicos que son fundamentalmente de origen hepático y neurológico, hecho que se puede explicar por las implicaciones moleculares descritas en este artículo. Los cuadros clínicos típicos de la EW y de la EM son similares a la toxicidad por exposición prolongada y a la deficiencia nutricional respectivamente. No hay suficientes estudios moleculares que permitan aclarar si hay una relación genotipo–fenotipo (33).

Es importante anotar que los valores RDA y UL que se manejan en nuestro país se basan únicamente en estudios internacionales, no existen trabajos colombianos para establecer estos valores según la necesidad de nuestra población.

### Referencias

1. Prohaska JR, Gybina A. Intracellular Copper Transport in Mammals. American Society for Nutritional Sciences. J. Nutr [Internet]. 2004 [citado en agosto 9, 2008]; 134: 1003–1006. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/134/5/1003>.
2. Araya M, Pizarro F, Olivares M, Arredondo M, González M, Méndez M. Understanding copper homeostasis in humans and copper effects on health. Biol Res [Internet]. 2006 [citado en agosto 9, 2008]; 39: 183–187. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/bres/v39n1/art20.pdf>.
3. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelley DS, Domek et al. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. Am J Clin Nutr [Internet] 2004 [citado en agosto 9, 2007]; 79: 1037–1044. Disponible en: <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/79/6/1037>.
4. Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez M, González M, Uauy R. Supplementing Copper at the Upper Level of the Adult Dietary Recommended Intake Induces Detectable but Transient Changes in Healthy Adults. J. Nutr. [Internet] 2005 [citado en septiembre 2, 2008]; 135: 2367–2371. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/135/10/2367>.
5. Agudelo GM, Cardona OL, Velasquez CM, Parra BE, et al. Concentración sérica de cobre «libre» y ceruloplasmina en niños con desnutrición aguda grave antes de iniciar la terapia nutricional y al momento de recuperar el apetito en turbo, Antioquia, Colombia. Rev Chil Nutr [Internet] 2006; 33, (2): 188–197. Disponible en:

- [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182006000200008](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182006000200008).
6. Feliu MS, Piñero A, López C, Slobodianik NH. Valores de referencia de cobre, zinc y selenio en niños. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. [Internet] 2005 [citado en agosto 9, 2008]; 39 (4): 459-62. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v39n4/v39n4a07.pdf>.
  7. Shim H, Harris ZL. Genetic Defects in Copper Metabolism. *J. Nutr*. [Internet] 2003 133: 1527S–1531S. [citado en agosto 9, 2008] Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/133/5/1527S>.
  8. National Center for Biotechnology Information, Entrez Protein [Internet]. Solute carrier family 31 (copper transporters), member 1 [Homo sapiens]. Rockville Pike, Bethesda, MD. [actualizado en abril 29 de 2008]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=Protein&dopt=GenPept&list\\_uids=4507015](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=Protein&dopt=GenPept&list_uids=4507015).
  9. Petris MJ, Smith K, Lee J, Thiele DJ. Copper-stimulated endocytosis and degradation of the human copper transporter, hCTR1. *J. Biol. Chem* [Internet] 2003 [citado en septiembre 2, 2007]; 278(11): 9639–9646. Disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/reprint/278/11/9639>.
  10. Holzer AK, Varki NM, Le QT, Gibson MA, Naredi P, Howell SB. Expression of the Human Copper Influx Transporter 1 in Normal and Malignant Human Tissues. *J Histochem Cytochem* [Internet] 2006 [citado en septiembre 10, 2008]; 54(9): 1041–1049. Disponible en: <http://www.jhc.org/cgi/reprint/54/9/1041>.
  11. Lee J, Marjorette M, Nose Y, Thiele DJ. Biochemical Characterization of the Human Copper Transporter Ctr1. *J. Biol. Chem* [Internet] 2002 [citado en septiembre 10, 2008]; 277(6): 4380–4387. Disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/reprint/277/6/4380>.
  12. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: A human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [Internet] 1997 [citado en septiembre 10, 2008]; 94: 7481–7486. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/reprint/94/14/7481>.
  13. National Center for Biotechnology Information, Entrez gene. [Internet] CP ceruloplasmin (ferroxidase) [Homo sapiens]. Rockville Pike, Bethesda, MD. [actualizado en septiembre 11 de 2008]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=retrieve&dopt=full\\_report&list\\_uids=1356&log\\$d=atabasead&logdbfrom=protein](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=retrieve&dopt=full_report&list_uids=1356&log$d=atabasead&logdbfrom=protein).
  14. Pecina P, Houštková H, Hansíková H, Zeman J, Houštk J. Genetic Defects of Cytochrome c Oxidase Assembly. *Physiol. Res* [Internet] 2004 [citado en septiembre 16, 2008]; 53 (Suppl. 1): S213-S223. Disponible en: [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/53%20Suppl%201/53\\_S213.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/53%20Suppl%201/53_S213.pdf).
  15. UniProtKB/Swiss-Prot entry [Internet]. COX1\_HUMAN Cytochrome c oxidase subunit 1. Ginebra: Swiss Institute of Bioinformatics. 2007. Comments; octubre 2, 2007 [citado en septiembre 16, 2008]. Disponible en: <http://www.expasy.org/uniprot/P00395>.
  16. Valnot I, Osmond S, Gigarel N, Mehaye B, Amiel J, Cormier-Daire V, et al. Mutations of the SCO1 Gene in Mitochondrial Cytochrome c Oxidase Deficiency with Neonatal-Onset Hepatic Failure and Encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* [citado en enero 16, 2008] 67:1104–1109, 2000. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com>.
  17. Jaksch M, Ogilvie I, Yao J, Kortenhaus G, et al. Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency. *Human molecular genetics*, [citado en enero 16, 2008] 2000, Vol. 9, No. 5. Disponible en: <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/9/5/795>.
  18. UniProtKB/Swiss-Prot entry [Internet]. SODC-HUMAN Superóxido dismutase (Cu-Zn). Ginebra: Swiss Institute of Bioinformatics. 2007. Comments; octubre 2, 2007 [citado en septiembre 22, 2008]. Disponible en: <http://www.expasy.org/uniprot/P00441>.
  19. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM data base, NCBI. Amyotrophic lateral sclerosis 1. #105400. [Internet] 2008 [citado en septiembre 27, 2008] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=105400>.
  20. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM data base, NCBI. Lysyl Oxidase \*153455. [Internet] 2006 [citado en septiembre 27, 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=153455>.
  21. Aragon-Martin JA, Ritch R, Liebmann J, O'Brien C, Blaaw K, Sarfarazi M, et al. Evaluation of LOXL1 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Molecular Vision* [Internet] 2008 [citado en septiembre 15, 2008]; 14:533-541. Disponible en: <http://www.molvis.org/molvis/v14/a65/mv-v14-a65-aragon-martin.pdf>.
  22. UniProtKB/Swiss-Prot entry [Internet]. DOPO\_HUMAN Dopamine beta-hydroxylase. Ginebra: Swiss Institute of Bioinformatics. 2007. Disponible en: <http://www.expasy.org/uniprot/P09172>.
  23. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM data base, NCBI. Dopamine beta-hydroxylase deficiency, congenital. #223360. [Internet] 2008 [citado en octubre 5, 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=223360>.
  24. Man in 't Veld AJ, Boomsma F, Moleman P, Schalekamp MA. [Abstract]. Congenital dopamine-beta-hydroxylase deficiency. A novel orthostatic syndrome. *Lancet*. [Internet] 1987 [citado en septiembre 15, 2008] Jan 24;1(8526):183-8.
  25. UniProtKB/Swiss-Prot entry [Internet]. AMD\_HUMAN Peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase. Ginebra: Swiss Institute of Bioinformatics. 2007. Disponible en: <http://www.expasy.org/uniprot/P19021>.
  26. UniProtKB/Swiss-Prot entry [Internet]. TYRO\_HUMAN Tyrosinase. Ginebra: Swiss Institute of Bioinformatics. 2007. Disponible en: <http://www.expasy.org/cgi-bin/niceprot.pl?P14679>.
  27. Mercer JFB, Llanos RM. Molecular and Cellular Aspects of Copper Transport in Developing Mammals. *J. Nutr* [Internet] 2003 [citado en septiembre 15, 2008]; 133: 1481S–1484S. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/133/5/1481S>.
  28. Zerounian NR, Redekosky C, Malpe R, Linder MC. Regulation of copper absorption by copper availability in the Caco-2 cell intestinal model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet] 2003 [citado en septiembre 2, 2008]; 284: G739–G747. Disponible en: <http://ajpgi.physiology.org/cgi/reprint/284/5/G739>.
  29. Klomp AEM, Tops BBJ, Van den berg IET, Klomp LWJ, Berger R. Biochemical characterization and subcellular localization of human copper transporter 1 (hCTR1). *Biochem. J* [Internet] 2002 [citado en septiembre 10, 2008]; 364: 497-505. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1222595&blobtype=pdf>.
  30. Llanos RM, Mercer JFB. The molecular basis of copper homeostasis and copper related disorders. [Abstract]. *DNA and Cell Biology*. 2002 [citado en octubre 22, 2008]; 21, (4): 259-270.
  31. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM data base, NCBI. Wilson Disease #277900. [Internet] 2008 [citado en octubre 11, 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=277900>.
  32. Fatemi N, Sarkar B. Molecular Mechanism of Copper Transport in Wilson Disease. *Environ Health Perspect* 2002 [citado en octubre 22, 2008]; 110(suppl 5):695–698 (2002). Disponible en: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/suppl-5/695-698fatemi/abstract.html>.
  33. Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp WJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J. Med. Genet.* [Internet] 2007 [citado en septiembre 10, 2008] 44:673-688. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/cgi/reprint/44/11/673>.
  34. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM data base, NCBI. Menkes Disease #309400. [Internet] 2008 [citado en octubre 11, 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=309400>.
  35. Rutherford JC, Bird AJ. Metal-Responsive Transcription Factors That Regulate Iron, Zinc, and Copper Homeostasis in Eukaryotic Cells. *Eukaryotic cell*. [Internet] 2004 [citado en octubre 11, 2008] Feb., p. 1\_13. Disponible en: <http://ec.asm.org/cgi/reprint/3/1/1>.



## PAPEL DE LAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS OPORTUNISTAS EN LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

NATALY GONZÁLEZ G.<sup>1\*</sup>, IVONNE C. GUZMÁN O.<sup>1</sup>, IVÁN A. MÉNDEZ R., M.SC.<sup>2</sup>

### Resumen

En un individuo sano existe un equilibrio en la microflora; sin embargo, cuando se producen estados de inmunosupresión las bacterias oportunistas son capaces de producir enfermedades como la neumonía nosocomial. Este artículo se enfoca en el papel de tres microorganismos que son relevantes en el desarrollo de esta enfermedad y que actualmente tienen una alta incidencia: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Se describirán sus principales características morfológicas y fisiológicas, la epidemiología en Colombia, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos, tratamiento y prevención de esta enfermedad.

**Palabras clave:** neumonía, infección nosocomial, infecciones oportunistas

### Abstract

In a healthy individual there is a balance in the microflora; however, when immunosuppression occurs opportunistic bacteria are capable of producing diseases such as nosocomial pneumonia. This article focuses on the role of three microorganisms which are relevant in the development of disease: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* and *Stenotrophomonas maltophilia*. The objectives of this review are to describe main morphological and physiological characteristics of nosocomial pneumonia and its epidemiology in Colombia, clinical manifestations, diagnostic criteria, treatment and prevention.

**Key words:** pneumonia, nosocomial infection, opportunistic infection

### Introducción

El hombre se encuentra en una constante interacción con microorganismos comensales que viven en su interior y constituyen la biota normal con la que se mantiene en equilibrio. Estos cumplen funciones benéficas como sintetizar y expulsar vitaminas en exceso, metabolizar los productos alimenticios, prevenir la colonización por patógenos y estimular el sistema inmune. Sin embargo, algunos de ellos pueden transformarse en patógenos si se altera su entorno o se introducen en localizaciones estériles, alterando el equilibrio en la interacción entre el hospedero, el agente patógeno y el ambiente. En el marco de las neumonías nosocomiales, la distribución de los agentes etiológicos varía entre los hospitales, debido a las diferencias en la población de pacientes y a los métodos diagnósticos empleados. Es relevante el papel

del *Streptococcus pneumoniae*; sin embargo, el presente artículo se enfocará en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Para cada una de ellas se detallan sus principales características morfológicas y biológicas, las manifestaciones clínicas particulares que causan, su diagnóstico clínico, microbiológico y su tratamiento. El conocimiento de estos microorganismos, debe ayudar a disminuir la incidencia y/o complicaciones de esta enfermedad mediante la prevención y el manejo adecuado.

### Fisiopatología

La neumonía nosocomial o intrahospitalaria se define como la infección del parénquima pulmonar que se presenta a partir de las 48 a 72 horas del ingreso hospitalario con previa exclusión de un proceso infeccioso

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Ivonne C. Guzmán O. u0400606@umng.edu.co. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.



en periodo de incubación en el momento del ingreso o siete días posterior al egreso hospitalario.<sup>1,2</sup>

El desarrollo de la infección respiratoria depende de la alteración de los factores del hospedero, del patógeno o del ambiente y la interacción de los mismos. En el hospedero, la protección del pulmón contra las infecciones bacterianas esta dada por una variedad de mecanismos en las vías respiratorias superiores e inferiores y la neumonía se presenta cuando una o varias de estas barreras están alteradas. Los mecanismos de entrada son: microaspiración de secreciones orofaríngeas, aspiración de volúmenes importantes de material procedente de la orofaringe, esófago o estómago, inhalación de aerosoles infectados, diseminación hematológica de una infección localizada en lugares distantes (cateterización intravenosa o urinaria), extensión desde un foco cercano e inoculación directa a partir del personal sanitario.<sup>3</sup>

En cuanto al patógeno, es significativo un inóculo lo suficientemente grande que alcance las vías respiratorias bajas y supere las defensas del hospedero y la presencia de un microorganismo virulento.<sup>4</sup>

Las bacterias inhaladas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*) penetran a través de las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial. Los mecanismos de infección comprenden pilis, algunas exotoxinas y enzimas proteolíticas que degradan la IgA. También liberan ácidos grasos, lisozima y proteínas de unión al hierro que pueden tener actividad microbicida. La exposición del microorganismo al entorno alveolar que contiene surfactante, fibronectina, IgG y complemento hace posible que se de lugar la opsonización del mismo.<sup>5</sup>

Las bacterias depositadas en los bronquiolos terminales, los ductos alveolares y alvéolos son inactivadas en primer lugar por los macrófagos alveolares y los polimorfonucleares; los macrófagos producen mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Otros mediadores proinflamatorios que atraen a los neutrófilos a las áreas de inflamación son la IL-8, la fracción C5 del complemento, el leucotrieno B4 (LB4) y los péptidos formil metionil de las paredes bacterianas; sin embargo, si el número de bacterias es muy alto o si estas son muy virulentas, pueden evadir la respuesta innata y sobrevivir.<sup>5,6</sup>

Como resultado de esta fisiopatogenia se produce un síndrome infeccioso que incluye fiebre, anorexia, emesis, pérdida de peso y mal estado general. Dentro de los

síntomas respiratorios se encuentra la tos seca y después productiva, dolor torácico, y signos de dificultad respiratoria; en el examen físico a la auscultación podemos encontrar cambios en los ruidos respiratorios y entre los hallazgos radiológicos encontraremos consolidaciones, atelectasias y derrame pleural; llevando al paciente a complicaciones extraalveolares como la sépsis.<sup>5,7</sup>

## Epidemiología

La neumonía es la segunda causa de infección nosocomial que corresponde aproximadamente a un 15% de las infecciones hospitalarias, precedida por las infecciones del tracto urinario. Esta causa mayor morbi-mortalidad, llegando a ser hasta más del 60% cuando el agente etiológico es *Pseudomonas aeruginosa*. La incidencia por 1.000 pacientes egresados está en el rango de 4,2 en hospitales no universitarios y de 7,7 en hospitales universitarios según las guías de la secretaria distrital de salud de Bogotá.<sup>8</sup>

En Colombia, un estudio realizado entre los años 1995-2000 en Bucaramanga en un hospital de tercer nivel, reportó que de 137.623 pacientes hospitalizados 5.959 (4,33%) presentaron al menos un episodio nosocomial, siendo la neumonía nosocomial la segunda infección más frecuente. Fagon y colaboradores reportaron que en el 75% de los pacientes que habían recibido ventilación mecánica adquirieron neumonía nosocomial y en los cultivos de las muestras de estos se observaban bacilos Gram negativos.<sup>9</sup> Según el reporte del National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), la *Pseudomonas spp.* se encuentra en la mitad de los aislados de los cultivos de muestras del tracto respiratorio de pacientes a los que se les diagnosticó neumonía nosocomial usando criterios clínicos.<sup>10</sup>

El Centro de diagnóstico de enfermedades infecciosas (CDC) de USA estimó que esta enfermedad prolonga de cuatro a nueve días la hospitalización lo que genera un aumento de 1,2- 2 billones de dólares al año en los costos; por lo tanto, con unas medidas adecuadas de prevención se pueden disminuir tanto la morbi-mortalidad de los pacientes, como los costos hospitalarios.<sup>11,12</sup>

## Factores predisponentes

Las alteraciones tanto innatas como adquiridas e incluso las iatrogénicas hacen parte de los factores de riesgo para el desarrollo de la neumonía nosocomial y se describen en la Tabla 1<sup>13-15</sup>.

TABLA 1. Factores que predisponen a infecciones oportunistas

Microorganismo	Factores predisponentes
Factores predisponentes generales para los tres agentes etiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada o neonatos, severidad de la enfermedad subyacente (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, diabetes mellitus).</li> <li>- Pacientes que requirieron intubación y ventilación mecánica, cirugías recientes, uso de sonda vesical, politraumatizados.</li> <li>- Hospitalización prolongada y uso previo de antibióticos, antiácidos y bloqueadores tipo 2 de la histamina.</li> </ul>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Receptores de injertos (renal, cardíaco, médula ósea) porque tienen menor inmunidad celular.</li> <li>- Quemaduras extensas de la piel por pérdida de la barrera de protección que produce menor respuesta inmunocelular y de anticuerpos.</li> <li>- Insuficiencia de la médula ósea porque ocasiona agranulocitosis y neutropenia.</li> <li>- Trastornos malignos como enfermedades hemoproliferativas ó tumores sólidos que causan neutropenia y disminuyen o anulan la respuesta inmunocelular y la síntesis de anticuerpos.</li> </ul>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalización prolongada</li> <li>- Administración de antibióticos de amplio espectro</li> <li>- Neoplasias</li> <li>- Cirugías</li> <li>- Uso de drogas intravenosas</li> </ul>
<i>Acinetobacter spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Catéteres intravenosos</li> <li>- Quemaduras extensas</li> <li>- Pacientes con traqueostomía</li> <li>- Deficiencia inmunitaria (alcoholismo)</li> <li>- Cirugías recientes</li> <li>- Nutrición parenteral</li> <li>- No lavado de manos ni esterilización del fonendoscopio por parte del personal de salud.</li> </ul>

## Agentes Etiológicos

### *Pseudomonas spp.*

Son bacterias gram negativas en las que se encuentran: *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pseudomallei* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las dos primeras son patógenos primarios humanos y de animales homeotermos que raramente afectan al hombre. Las *P. aeruginosa* de la familia *Pseudomonadaceae* es un bacilo pequeño que puede encontrarse aislado, apareado o formando cadenas cortas, no esporulador, aerobio obligado, con un único flagelo polar, tiene pocos requerimientos nutricionales y no necesita factores de crecimiento por lo que ha resulta-

do fácil de aislar; se desarrolla en forma óptima a 37 y a 42 °C; serológicamente tiene antígenos O termoestables y antígenos termolábiles y su transferencia genética la obtiene por conjugación o transducción, son productoras de pigmentos, la piocianina, que participa en el daño endotelial y la pioquelina como sideróforo<sup>14,15</sup>.

Dentro de los factores de patogenicidad de este microorganismo se encuentra una sustancia llamada exopolisacárido que favorece la adherencia a las células blanco e inhibe la fagocitosis, la acción del complemento y la opsonización, los pilis también permiten la adherencia a las células epiteliales; son formadoras de *biofilm*; la endotoxina que produce diversos efectos en

el hospedero como fiebre, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, oliguria, distrés, fibrinólisis, liberación de sustancias vasoactivas y producción de enzimas extracelulares que contribuyen al daño tisular y a la progresión de la infección. Es importante destacar el papel de la exotoxina A21 que actúa produciendo necrosis, hipotensión, hepatotoxicidad, alteración de la respuesta inflamatoria e inhibiendo de esta forma la síntesis proteica de las células del hospedero actuando de forma específica sobre el factor de elongación II<sup>19</sup>.

La neumonía aguda por *P. aeruginosa* suele asociarse a neutropenia e invasión al torrente sanguíneo con la posterior diseminación que ocasiona las lesiones pulmonares y a veces en otros órganos. Es frecuente encontrar hemorragia y necrosis en los alvéolos. La radiografía de tórax muestra una progresión rápida desde congestión vascular pulmonar con bronconeumonía necrosante difusa y formación de cavidades. En esta infección aguda y fulminante el paciente fallece aproximadamente a los tres ó cuatro días desde el inicio del cuadro clínico. La neumonía crónica por *P. aeruginosa* se debe casi exclusivamente a las cepas mucoides productoras de alginato; es más frecuente en niños mayores y jóvenes que padecen fibrosis quística<sup>20,21</sup>.

### ***Acinetobacter spp.***

Este grupo de bacterias son gram negativos, capsulados, inmóviles, aerobios, pueden confundirse con cocos gram positivos debido a que pueden retener el cristal de violeta. Estos microorganismos permanecen en la naturaleza y la morfología microscópica en la fase de crecimiento rápido es baciliforme y cocobacilar en la estacionaria; sus colonias en forma de cúpula, mucoides y no producen pigmentos miden de uno a dos mm. Dentro de los factores de virulencia se encuentran la cápsula, la bacteriocina, y el lipopolisacárido de la pared celular. Tienen un hábitat extenso debido a que utilizan fuentes de carbono por diferentes vías metabólicas, lo que les permite vivir en fómites secos por varios días y son los microorganismos más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos.<sup>15</sup>

Estas bacterias tienen tropismo por el aparato respiratorio y los dispositivos intravasculares aunque también se pueden observar en vías urinarias, quemaduras, senos paranasales entre otros. El tracto respiratorio es el sitio más frecuente de infección por este grupo de bacterias y se presenta sobretudo en pacientes con traqueostomía llegando a producir neumonías nosocomiales que ha menudo son multilobulares; es importante tener en cuenta

que su diseminación se ha relacionado con respiradores, guantes sucios y soluciones de nutrición parenteral contaminadas. Dentro de las otras manifestaciones clínicas que se pueden presentar por *Acinetobacter spp.* están la bacteriemia, infecciones del tracto gastrointestinal y de tejidos blandos<sup>22</sup>.

Por otra parte, *Acinetobacter spp.* es el microorganismo más común transportado en forma persistente en la piel del personal hospitalario, convirtiéndose en los principales reservorios para la transmisión de la infección. Esta bacteria causa bronquiolitis y traqueobronquitis en niños sanos de los cuales el 40% ocurre en menores de diez años; sin embargo, no se conoce la razón de esta alta incidencia<sup>20,22</sup>.

### ***Stenotrophomonas maltophilia***

Es un microorganismo ubicuo, de vida libre y oportunista; es un bacilo aerobio, gramnegativo, móvil y no fermentador, con flagelos polares, su forma es levemente curvada y tienen 0,5 a 1,5 milímetros de largo. Sus gránulos intracelulares no acumulan  $\beta$ -polihidroxibutirato<sup>13,14</sup>.

Se hallan en el agua, suelo, plantas, animales y material orgánico en descomposición. En el ámbito hospitalario se encuentran en el agua corriente, agua destilada, nebulizadores, baños de agua, equipos de diálisis, desinfectantes contaminados, soluciones y líquidos intravenosos y catéteres. Se ha convertido en un patógeno importante en el medio hospitalarios, especialmente en centros oncológicos y en las unidades de cuidados intensivos<sup>13-15</sup>.

Dentro de los factores de virulencia se encuentra la producción de diversas exoenzimas tales como elastasa y la gelatinasa, la resistencia a la mayoría de agentes antimicrobianos, contiene un plásmido de aproximadamente 200 Kb el cual contiene los genes L1 y los L2 de la  $\beta$ -lactamasa, y la adherencia a los materiales plásticos. Debido a las propiedades fungicidas de este microorganismo contra una amplia gama de patógenos se puede pensar en su uso potencial como control biológico; se ha observado que la *Candida spp.* y el *Aspergillus fumigatus* son inhibidos por esta bacteria<sup>13-15,23</sup>.

### **Diagnóstico**

Las bacterias son los agentes etiológicos más importantes de las infecciones nosocomiales; según el CDC los criterios clínicos de la neumonía nosocomial están dados por presencia de fiebre, tos, secreciones traqueobronquiales purulentas asociadas a un infiltrado de nueva aparición

o cavitaciones en la radiografía de tórax y leucocitosis; dentro de los criterios microbiológicos se encuentran un gram sugestivo de crecimiento bacteriano, el cepillado bronquial con catéter telescópico (103 UFC/ml), el lavado broncoalveolar (104 UFC/ml), gérmenes intracelulares mayor al 2-5 % o el crecimiento de bacterias patógenas en cultivos de esputo, aspirado traqueal, líquido pleural o sangre. Estos criterios, en los pacientes que requieren ventilación mecánica, son inespecíficos debido a que otras patologías de origen no infeccioso pueden simular el mismo cuadro clínico<sup>2,5</sup>.

Los criterios histológicos no son utilizados habitualmente y se basan en un estudio anatomopatológico de pulmón, obtenido por biopsia y/o necropsia compatible con neumonía por la presencia de un absceso o área de consolidación con acumulación intensa de leucocitos polimorfonucleares, con un cultivo cuantitativo positivo del parénquima pulmonar (>104 microorganismos por gramo de tejido pulmonar)<sup>16</sup>.

En la mayoría de los casos las muertes son el resultado directo de esta infección y gran parte de la mortalidad se presenta en los pacientes ingresados a cuidados intensivos con bacteriemia o si el agente etiológico es *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp.* Sin embargo, se deben realizar diagnósticos diferenciales con una

variedad de enfermedades como: atelectasia, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto pulmonar en relación con tromboembolismo, la hemorragia y el edema agudo de pulmón, el distrés respiratorio, las reacciones a fármacos y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, infecciones extrapulmonares, reacción a fármacos ó a transfusiones<sup>2,17,18</sup>.

## Prevención y tratamiento

Las recomendaciones publicadas por el comité asesor de prácticas para el control de infecciones hospitalarias (HICPAC) de los CDC, para la prevención de la neumonía nosocomial se basan en: educación del personal y vigilancia de infecciones, limitación de la transmisión de microorganismos mediante la asepsia, prevención de la propagación persona a persona y modificación de los factores de riesgo para la infección bacteriana<sup>25,26</sup>.

El comienzo del tratamiento de una neumonía hospitalaria así como la adquirida en comunidad suele ser empírico, debido a la alta progresión y mortalidad de la enfermedad. Los regímenes que se utilizan son de amplio espectro y de acuerdo a la clínica específica de cada paciente, es decir que está determinado por la intensidad de la infección, los factores de riesgo y la duración de los síntomas. A continuación se presenta el esquema terapéutico para cada agente etiológico<sup>27-29</sup>.

**TABLA 2.** Diagnóstico microbiológico:

Microorganismo <sup>15</sup>	Medio <sup>15</sup>	Aspecto <sup>15</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	Agar sangre de oveja al 5%:	Lisas, opacas, elevadas, cremosas y de menor tamaño que las colonias de <i>Enterobacteriaceae</i> , algunas genoespecies son betahemolíticas.
	MacConkey:	No fermentadores de lactosa, pero las colonias muestran un color púrpura que puede hacer que el microorganismo se confunda con un fermentador de lactosa.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Agar sangre de oveja al 5%:	Colonias grandes, lisas, brillantes, con bordes irregulares y pigmento verde lavanda a púrpura brillante; cambio de color verdoso por debajo del desarrollo; olor a amoníaco.
	MacConkey:	No fermentadoras de lactosa.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Agar sangre de oveja al 5%:	Esparcidas y planas, con bordes dentados; desarrollo confluyente, a menudo muestran un brillo metálico; pigmentación verde azulada, roja o parda; las colonias a menudo son betahemolíticas; olor a uvas o harina de maíz.
	MacConkey:	No fermentadoras de lactosa.

## Conclusiones

La neumonía nosocomial se define como la infección del parénquima pulmonar a partir de las 48 a 72 horas del ingreso hospitalario con previa exclusión de un proceso infeccioso en periodo de incubación en el momento del ingreso o posterior al egreso hospitalario.

Se ha visto alta incidencia de neumonía en hospitales no universitarios de 7,7% y en hospitales universitarios de 4,2% según las guías de la secretaria distrital de salud de Bogotá a causa de una inadecuada educación del personal y vigilancia de infecciones.

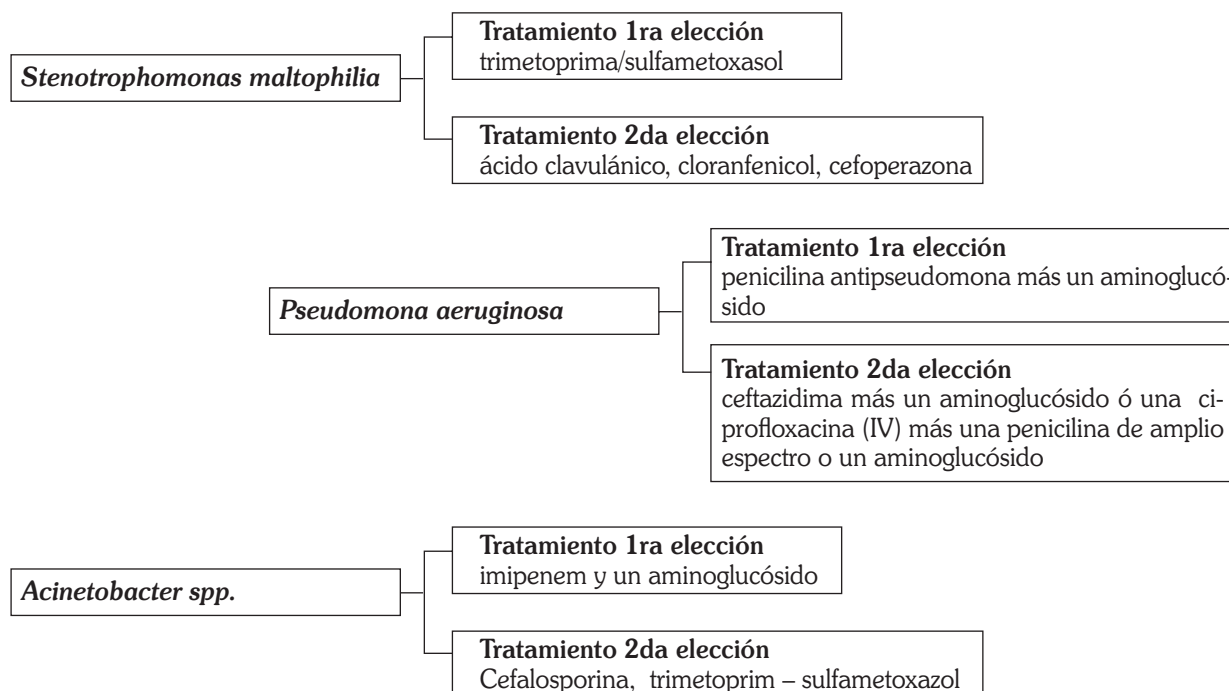
Los principales mecanismos de transmisión de la enfermedad están dados por el transporte en forma persistente en la piel del personal hospitalario, convirtiéndose en los principales reservorios para la transmisión de la infección; además estos microorganismos se adaptan fácilmente a vivir en fómites secos por varios días lo cual los hace más frecuentes en unidades de cuidados intensivos, en nebulizadores, equipos de diálisis, desinfectantes contaminados y catéteres.

De las infecciones intrahospitalarias, la neumonía es la segunda causa de infección más común luego de las infecciones del tracto urinario y se produce en aproximadamente un 15%, por lo cual es importante

tomar medidas de prevención apropiadas como la concientización del personal de salud, modificación de los factores de riesgo, adecuada asepsia y prevención de la propagación persona a persona con un tratamiento adecuado según el agente etiológico.

## Referencias

1. Mercado R. Neumol Cir Torax. Neumonía nosocomial. 2005; 64(2):79-83.
2. Tablan O, Anderson L, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia. CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2003. p. 1-179.
3. Restrepo A, Robledo J. Enfermedades infecciosas. Corporación para investigaciones biológicas. 6a ed. Medellín. 2003. p. 232-237.
4. Sanchez I, Alvarez C. infecciones respiratorias agudas bajas. Disponible en URL: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/InfRespAg.html>.
5. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill interamericana. 9a ed. México. 1996. 6. Youmans G, Paterson P, Sommers H. Infectología clínica. Editorial interamericana. 2a ed. México. 1982. p. 837-851.
7. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Ojal J, Insausti J, Cerdá E. National study of control of nosocomial infection in intensive care units - Evolutive report of the years 2003-2005. Med Intensiva. 2007; 31(1):6-17.
8. SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DE BOGOTÁ, D. C. Guías para la prevención, control y vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias. Junio de 2004.
9. Cáceres F, Diaz L. Incidencia de infección nosocomial, ESE Hospital. Universitario Ramón González Valencia, 1995-2000. MedUNAB. 2002; 5(13): 1-9.





10. Sarta M, Céspedes J, Fernández J. Neumonía nosocomial. *Revista colombiana de pediatría*. 2002; 37(1):1-8.
11. Ostos O, Cifuentes Y, Hernandez R, Muñoz L. Neumonía nosocomial. *Nova*. 2006; 4:94-99.
12. Del río J, Buritica O. Evaluación de un sistema de vigilancia epidemiológica y riesgos de infección intrahospitalaria en pacientes quirúrgicos. *Colombia Médica*. 2000; 31(2):71-76.
13. Denton M, Kerr K. Microbiological and Clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(1):57-80.
14. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Principios de medicina interna Harrison vol 1*. Editorial Mc. Graw Hill. 15a ed. México. 2001. p. 1132-1145.
15. Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas principios y práctica vol 2*. Editorial medica panamericana. 5a ed. Buenos Aires. 2002. p. 2802-2825.
16. Tierney L, Mcphee S. *Diagnóstico clínico y tratamiento 2002*. El Manual Moderno. 7a ed. México. 2002.
17. Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. *Diagnóstico microbiológico*. Editorial médica panamericana. 11a ed. Buenos Aires. p. 70-73;390-407.
18. Torres A, De celis M, Bello S, Blanquer J, Dorca J, Molinos L et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:346-350.
19. Perea E. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Ediciones Doyma. 1a ed. Barcelona. 1992.
20. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G. *Microbiología médica*. Elsevier. 4a ed. Barcelona. 2003.
21. Lebeque Y, Morris H, Calas N. Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev cubana med*. 2006; 45(1): Disponible en: URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232006000100005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100005&lng=es&nrm=iso).
22. Van Looveren U, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical Microbiology & Infection*. 2004;10(8):684-704.
23. Avison M, Higgins C, von Heldreich C, Bennett P, Walsh T. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Feb;45(2):413-9.
24. Pirnay J, De Vos D, Cochez C, Bilocq F, Vanderkelen A, Zizi M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays an epidemic population structure. *Environ Microbiol*. 2002 Dec;4(12):898-911.
25. Hsueh P, Chen M, Sun C, Chen W, Pan H, Yang L, et al. Antimicrobial drug resistance in pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan, 1981-1999. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jan;8(1):63-8.
26. Burke C. Nosocomial Pneumonia. State University of New York. 2006. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/234753-followup>.
27. Garcia J, Ferreira O, Grion C, Carrilho C. Impact of the implementation of a therapeutic guideline on the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the intensive care unit of a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2007 Apr;33(2):175-84.
28. Gundián González, José et al. Tratamiento de la neumonía nosocomial. *Acra médica*. Hospital Clínico quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Habana (Cuba). 2000.
29. Torres M. Neumonía nosocomial. *Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozmán*. Ediciones Harcourt. 14a ed. 2000. Tomo I. p. 915-920.

## COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) Y CIRUGÍA VS. CIRUGÍA SOLA COMO TRATAMIENTO DE COLEDOCOLITIASIS

CATHERINE AMADO<sup>1</sup>, JAVIER AMAYA<sup>1</sup>, NATHALY AMAYA<sup>1</sup>, EMILCE ARANDA<sup>1</sup> Y JUAN MARTÍNEZ, M.D.<sup>2</sup>

### Resumen

La colédocolitiasis es una patología que tiene diferentes presentaciones lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento; para la elección del método terapéutico apropiado es necesario unificar conceptos y protocolos. Este artículo hace una comparación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la cirugía laparoscópica (CL), métodos utilizados en el manejo de la colédocolitiasis, teniendo en cuenta los riesgos, los beneficios y la efectividad de las mismas los cuales han sido reportados en la literatura. Después de la revisión se concluye que tanto la CPRE como la CL son métodos seguros y confiables para el manejo de la colédocolitiasis y en cuanto a su efectividad son equivalentes.

**Palabras clave:** colédocolitiasis, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colecistectomía laparoscópica

### Abstract

Choledocolitiasis is a pathology having different presentations which impedes its diagnosis and treatment; in order to choose the appropriate therapeutic method it is necessary to unify concepts and protocols. This article makes a comparison of Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and laparoscopic cholecystectomy (LC), used in the managing of choledocolitiasis, taking into account the risks, benefits and efficiency of both techniques as it has been reported in the literature. As a conclusion of this review it is found that both methods are safe and reliable for the managing of the choledocolitiasis and that their efficiencies are equivalent.

**Key words:** Common bile duct gallstones, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, laparoscopic cholecystectomy

### Introducción

La colédocolitiasis es un fenómeno relativamente común que se define como la presencia de cálculos en la vía biliar principal, la mayoría de las veces (puede ser primaria) es secundaria a coledocolitiasis y la posterior migración silenciosa de cálculos de la vesícula al colédoco, simultáneamente se produce una dilatación gradual de la vía biliar. Clínicamente, puede permanecer asintomática por muchos años, sin embargo cuando se manifiesta, pueden presentarse complicaciones que consiguen poner

en peligro la vida, por lo que se destaca la importancia de lograr un diagnóstico oportuno y temprano así como un tratamiento definitivo, previniendo de esta manera las complicaciones potencialmente mortales de esta enfermedad (1,2).

Cuando la colédocolitiasis se diagnostica como un hallazgo incidental durante la colecistectomía, debe incluirse una revisión de vías biliares en el mismo tiempo operatorio. En la actualidad, existen diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas para abordar la colédocolitiasis.

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Cirugía General. Universidad Militar Nueva Granada. Cirujano, Servicio de Cirugía General, Grupo de cirugía Gastroenterológica, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Javier Amaya jaan1008@gmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

sis, en un intento de que los pacientes con esta afección se beneficien también de un abordaje mínimamente invasivo (3).

La introducción de la CPRE y la cirugía mínimamente invasiva o laparoscópica en el campo terapéutico, ofrecen nuevas opciones. Por un lado la realización de CPRE preoperatoria, perioperatoria o postoperatoria, que complementa la colecistectomía, con la adecuada visualización del conducto biliar común y, por otro lado la realización de colecistectomía laparoscópica que proscribió la clásica resección por laparotomía buscando disminuir las complicaciones que representa la cirugía invasiva (4,5).

Sin embargo el protocolo a seguir debe considerar distintas variables, incluyendo, la contextualización de cada paciente según su situación médica, social, económica, etc., también los recursos con los que cuenta cada institución médica, la habilidad del cirujano, entre muchas otras variables que serán analizadas en busca de unificar un protocolo o la conducta más apropiada a seguir (5).

## Métodos de revisión

Se inició con la recolección de información encontrada en libros relacionados con el tema, de autores reconocidos (profesionales y académicos expertos en cirugía gastrointestinal), para establecer los aspectos básicos; posteriormente se hizo la actualización de cada subtema basados en artículos hallados en internet por medio de bases de datos como: Pubmed, Ovid, Blackwell Synergy, Proquest y Springer Link.

En estas mismas bases de datos se realizó la búsqueda de artículos de revisión, reportes de casos, estudios clínicos y meta-análisis con los siguientes términos: “coledocolitiasis”, laparoscópica” “CPRE”, “bile duct gall stones”, “choledocholithiasis”, “Laparoscopic choledochotomy”, “endoscopic retrograde cholangiopancreatography”, “diagnóstico y tratamiento de colédocolitiasis”, incluyendo artículos publicados en revistas indexadas, preferiblemente en inglés y escritos por autores reconocidos en el tema.

Luego del proceso de recolección de información se realizó la lectura y análisis de los artículos escogidos, obteniendo las conclusiones más importantes concernientes al manejo actual de la coledocolitiasis.

## Discusión

La aparición de la CL y la CPRE, le dio un giro a las anteriores opciones terapéuticas como la colangiografía intraoperatoria y el manejo quirúrgico abierto, relegándolas en los protocolos de tratamiento para la coledocolitiasis (6).

La CL representó inicialmente un reto por las dificultades que acarrea debido a la inexperiencia y el tiempo que tardó en desarrollarse la habilidad y técnicas apropiadas. Bajo esta consideración, el porcentaje de error se hizo mayor, aumentando las complicaciones intraoperatorias incluyendo lesión vascular, visceral y de los conductos biliares. Esta situación cambió con el transcurso del tiempo logrando el perfeccionamiento de la técnica (6,7).

La CL se ha convertido en una opción de primera línea para el tratamiento de la patología litiasica biliar representando muchos beneficios sobre la cirugía abierta: disminución del dolor postoperatorio, disminución del periodo de hospitalización, menor contacto con fluidos del paciente disminuyendo el riesgo biológico, el menor tamaño de las incisiones disminuye el estrés metabólico postquirúrgico y las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica, la menor manipulación peritoneal reduce la probabilidad de generar adherencias, etc. (8-10).

Entre las desventajas de la CL se encuentran principalmente la complejidad de la operación, la experiencia requerida para realizar la técnica, el mayor tiempo quirúrgico, el incremento en la incidencia de daño y fugas en los conductos biliares, la posibilidad de concluir en una cirugía abierta considerada la principal complicación en este tipo de procedimiento, etc. (11-15).

Por otro lado, la CPRE se había reservado como herramienta diagnóstica en patología biliar en los últimos años empero, actualmente la literatura justifica su uso como tratamiento efectivo con tasas de éxito hasta del 97% en enfermedad litiasica biliar (16,17).

La CPRE ofrece diagnósticos específicos y simplifica el acto quirúrgico, por lo que hoy en día se acepta que la CPRE tiene diferentes aplicaciones terapéuticas en diversas patologías pancreatobiliares como: neoplasias, pancreatitis crónica, fistulas, disfunción del esfínter de Oddi, páncreas divisum entre otras, proporcionando

además la oportunidad de una conducta terapéutica definitiva en las patologías benignas y paliativa en las malignas con mínimo riesgo y mejorando la calidad de vida del paciente (18).

Entre sus desventajas esta la dificultad para unificar criterios suficientemente específicos y concisos para indicar la CPRE por lo que, algunos pacientes pueden ser sometidos a CPRE innecesariamente. Las complicaciones después del procedimiento aunque en bajo porcentaje incluyen: pancreatitis, hemorragia, perforación duodenal y recurrencia entre otras (19).

### CPRE más CL vs. CL

Hay dos situaciones marcadas por el antes y el después de la cirugía biliar. El papel de la CPRE después de la CL está bien establecido y aceptado puesto que ya lo era en la cirugía vía laparotomía; es más cuestionada y controvertida la CPRE antes de la colecistectomía laparoscópica (21).

Para iniciar el análisis sobre si es mejor la CPRE más cirugía laparoscópica (CL) o la cirugía laparoscópica sola, se deben incluir varios aspectos; entre los que está el costo que representa cada una, las complicaciones y la mortalidad (22).

### Costos

Poulose et al. (2007) muestran un análisis de costo efectividad en el manejo óptimo de la coledocolitiasis que señala una marcada diferencia entre el costo neto que incluye el costo del procedimiento y los gastos que se generan en la fase posoperatoria (hospitalización, tratamiento de complicaciones y reintervenciones), siendo menor el total demostrado en el grupo que uso CPRE mas CL. (6).

Algunas publicaciones aseguran que la CPRE mas CL puede ser el método de elección cuando se trate de circunstancias en que el tiempo se convierte en una variable costo-efectiva y esta representa un factor que interviene en la decisión médica. Los gastos que genera la estancia hospitalaria cuando se usa una técnica o la otra pueden determinar la estrategia de elección; cabe resaltar que el tiempo de hospitalización no es mucho mayor en una que en la otra, con 12 días en promedio para CPRE más CL y 16 para CL. (6,20).

### Complicaciones

Quizá la consideración más importante en el momento en que el profesional se enfrenta a un caso de coledocolitiasis es la probabilidad de desarrollar complicaciones.

La lesión iatrogénica de la vía biliar común, durante la CL se produce en menos del 1% de las veces y frecuentemente es reconocida durante la intervención, no descartando que la lesión pase inadvertida y se convierta en una complicación mucho mayor (17).

Para el estudio de las complicaciones se dividieron en:

- Mayores: Hemoperitoneo, colangitis, pancreatitis, perforación retroperitoneal, falla respiratoria, compromiso cerebral, compromiso cardiovascular.
- Menores: Absceso del sitio operatorio, hemorragia, infección pulmonar, trombosis venosa profunda.
- Reintervención: Ocasionado por recidiva, complicaciones mayores o, fallo de CPRE. (21).

**TABLA 1.** Porcentaje de complicaciones de CPRE+CL vs. CL. (21)

	Mayores	Menores	Reinter-vencción
CPRE+ CL	11%	0%	26,8%
CL	3,8%	8,5%	7,6%

Así, expresado en índices las complicaciones mayores y la reintervención presentan más prevalencia en el grupo de CPRE y CL, mientras que las menores son superiores en el grupo de CL. Sin embargo no es estadísticamente significativo, a pesar de que algunos estudios apoyen que la morbilidad es mayor para CPRE más CL. (22).

### Mortalidad

Varios artículos reportan diferentes cifras en cuanto a tasas de mortalidad. En general se concluye que los índices de mortalidad son bajos, con una pequeña superioridad en el grupo de CPRE más CL.

Para el grupo de CPRE más CL se estima un porcentaje entre 0,9 - 3% y para CL un rango de 0,5 a 0,9% (21,22). Con lo que es evidente que no se identifican diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad entre esas comparaciones (21,22).

## Efectividad

La efectividad fue medida por la capacidad de extracción de los cálculos en la vía biliar. También se consideraron los resultados a largo plazo dados por un ajuste entre el tiempo y la calidad de vida (21,22).

Para CPRE mas CL se estimo en rango entre 77,6 - 95%, mientras que para CL el porcentaje se ubicaba entre 77,8 - 94% (21,22).

Se puede observar entonces, que la diferencia estadística es mínima, por lo que no hay un valor estadísticamente significativo a favor o en contra de ninguna de los dos procedimientos (22).

## Conclusiones

Teniendo en cuenta, la revisión de los beneficios y desventajas de cada procedimiento podemos deducir inicialmente que la cirugía laparoscópica para el tratamiento de la coledocolitiasis actualmente es una de las mejores opciones para el cirujano debido a sus múltiples ventajas frente a la antigua cirugía abierta (22,23).

Aunque inicialmente la CPRE fue usada como una importante herramienta diagnóstica, con el paso del tiempo y las múltiples aplicaciones desarrolladas, la CPRE se ha convertido en un procedimiento predominantemente terapéutico (16,18,24).

En términos de comparar la CPRE mas CL vs. CL sola, después del análisis de varios estudios y las cifras arrojadas por estos se concluye que ambos son métodos seguros y confiables para el barrido de la vía biliar común. Comparando la efectividad se puede afirmar que las dos posibilidades proporcionan tasas similares de éxito cuando son medidas principalmente como la capacidad de extracción de cálculos de la vía biliar (21,22).

Es importante recalcar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad entre estas comparaciones, y que en general la mortalidad se presenta en muy bajos porcentajes (21,22).

Por su parte, algunos artículos apoyan que la morbilidad es mayor en el grupo de CPRE mas CL, mientras otros presentan evidencia que sustenta que no hay diferencia estadísticamente significativa en los dos métodos (17,21,22,25).

Considerando el costo neto de cada opción (que incluye costos del procedimiento, hospitalización, tratamiento de complicaciones, reintervenciones, etc.) las cifras muestran que finalmente es más costoso realizar CPRE más CL que CL. Sin embargo el estudio resalta que la disposición de los recursos y el entrenamiento del personal pueden modificar los resultados del análisis costo efectivo lo que debe hacer reflexionar al profesional de la salud individualizando los casos (6,17).

Finalmente, a pesar de los diferentes estudios y revisiones, la decisión final del tipo de procedimiento a llevar a cabo dependerá de la disposición de recursos y la habilidad del cirujano para realizar el procedimiento escogido (17).

## Referencias

1. Hoyuela. C, Cugat. E, Marco C. Opciones actuales para el diagnóstico y tratamiento de la coledocolitiasis, *Cir Esp.* 2000; 68: 243-253.
2. Johnson LT. Pathophysiology of Bile Duct Stones. *World J.* 1998; 22: 1114-1118.
3. Freitas M, Bell J, Duffy L. Choledocholithiasis: Evolving standards for diagnosis and management. *China World J Gastroenterol.* 2006; 28, 12(20): 3162-3167.
4. Fletcher D, Hobbs M, Fracp D, Tan P, Fracs T. Complications of Cholecystectomy: Risks of the Laparoscopic Approach and Protective Effects of Operative Cholangiography. *Annals of surgery.* 1999. 229; 4: 449-457.
5. Pardo C, Carrasquilla G. Meta-análisis de efectividad de la colecistectomía laparoscópica frente a la abierta. *Rev Colomb Cir* 2006; 21(2)110-114.
6. Poulouse B, Sperof T, Holzman M. Optimizing Choledocholithiasis Management. *Arch surg.* 2007, 142.
7. Martínez V, Docobo F, Robles J, Durán I, Vázquez J. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of biliary lithiasis: outpatient surgery or short stay unit?. *Revista española.* 2004; 96(7): 452-459.
8. Martí-Cruchaga P, Valentí V, Pastor C. Laparoscopic biliary surgery. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2005; 28(3): 61-66.
9. Soto, Sansone, Brasesco. Cirugía laparoscópica de la vía biliar. *Rev. Mex. Cir. Endos.* 2003; 4(3): 144-148.
10. Moreira V. Cirugía laparoscópica, *Cir Esp.* 2000; 68: 326-327.
11. Marulanda S. Accidentalidad Quirúrgica de las Vías Biliares. *Rev Colomb. Cir.* 2000; 15(4):115-119.
12. Shea J, Healey M, Berlin J. Mortality and Complications Associated with Laparoscopic. Cholecystectomy. *Annals of surgery.* 1996; 224(5): 609-620.
13. Jeffrey H, Ellison C, Innes J, Liss J. Safety and Efficacy of Laparoscopic. *Ann Surg.* 1991; 212-3.
14. Tayeb M, Raza S, Khan M. Conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *J Postgrad Med.* 2005; 51(1).
15. Elhamel A, Nagmuish S, Elfaidi S, Ben Dalal H. Handling of biliary complications following laparoscopic cholecystectomy in the setting of Tripoli Central Hospital. *HPB.* 2002; 4(3): 105-110.
16. Cohen S, Bacon B, Berlin R, Jesse A. NIH State-of-the-Science Statement on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Diagnosis and Therapy. *National institutes of Health.* 2002; 19(1): 14-16.



COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) Y CIRUGÍA Vs. CIRUGÍA SOLA  
COMO TRATAMIENTO DE COLEDOCOLITIASIS

17. Coppola R, Riccioni S, Ciletti L, Cosentino V, Ripetti P, Magistrelli A, et al. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography to facilitate laparoscopic cholecystectomy without cholangiography. *Surg Endosc.* 2001; 15: 1213–1216.
18. Quintanilla B, Ruiz J, Fabregas C, Rodríguez R. Aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Rev. Cubana Medicina Militar.* 2000; 29(3): 162-7.
19. Chong VH, Yim HB, Lim CC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: outcomes, safety and complications. *Singapore Med J.* 2005; 46(11): 621.
20. Kaltenthaler E, Bravo V, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters S, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde holangiopancreatography. *Health Technology Assessment.* 2004; 8(10).
21. Bertrand S et al. Surgery vs endoscopy as a primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones. *Arch surg.* 1998; 113: 702 -708.
22. Clayton E, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *British Journal of Surgery Society.* 2006; 93: 1185-1191.
23. Easter D. The Preferred Management of Choledocholithiasis. *WJM.* 1998; 168(1).
24. Wamsteker E. Updates in biliary endoscopy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 324–328.
25. Elhamel, Nagmuish, Elfaidi, Dalal. Handling of biliary complications following laparoscopic cholecystectomy. *HPB.* 2002; 4(3): 105–110.

## INMUNOPATOGENIA DEL SHOCK SÉPTICO CAUSADO POR LIPOPOLISACÁRIDOS: NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

LUÍS FERNANDO SASTRE ÁVILA<sup>1</sup> Y DIANA PATRICIA PACHÓN B., M.SC<sup>2</sup>

### Resumen

El shock séptico es una entidad clínica que aparece en el paciente infectado con un agente microbiano como las bacterias gram-negativas, donde el lipopolisacárido (LPS), componente de la membrana celular de las bacterias, interacciona con el marcador de membrana CD14 presente en la célula del hospedero, permitiendo que a través del receptor *Toll-like* 4 (TLR-4) se active la respuesta inflamatoria, que inicia con una liberación local de mediadores inflamatorios por parte de los macrófagos y las células asesinas naturales o *Natural Killer* (NK), iniciando la respuesta inflamatoria local, la cual va seguida en el torrente circulatorio con aumento de la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y las quimoquinas, que incentivan los procesos inflamatorios locales; posteriormente se presenta una reacción sistémica causada por el paso excesivo de agentes proinflamatorios a la circulación (TNF- $\alpha$ , factor activador de plaquetas (PAF), interferon gamma (INF- $\gamma$ ), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, etc.) generando una activación sostenida de la cascada inflamatoria que lleva al paciente a estado de shock y posiblemente a su muerte. Pero el shock séptico va mas allá de la sintomatología que aparece en el paciente y se adentra al minucioso campo de la interacción celular y molecular; siendo esta última parte, la clave en el control y la prevención del shock séptico.

**Palabras clave:** sepsis, shock séptico, TLR-4, TNF- $\alpha$ , NF-kB.

### Abstract

The septic shock is a clinical entity that appears in a patient infected with a microbial agent like gram-negative bacteria, where the lipopolysaccharide (LPS), component of the cellular membrane of the prokaryote interacts with the CD14 present on the host cell, allowing the activation of TLR-4 inflammatory response. This is initiated with a local liberation of inflammatory mediators from macrophages and NK, starting the local inflammatory response, which is followed in the circulatory torrent with the Interleukin 1 (IL-1), the Tumoral Necrosis Factor (TNF), and the chemokines, that stimulate the local inflammatory processes. Later, a massive systemic reaction caused by the excess of inflammatory agents in circulation (TNF- $\alpha$ , PAF, INF  $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, etc.) generates a maintained activation of the inflammatory cascade, leading to the patient shock and possibly to his death. But the septic shock goes beyond the group of symptoms that appears in the patient and access to the meticulous field of the cellular and molecular interactions, that are decisive in the control and the prevention of the septic shock.

**Key words:** sepsis, septic Shock, TLR-4, TNF- $\alpha$ , NF-kB.

La respuesta inflamatoria, puede ser causada por un agente no infeccioso (trauma, grandes quemaduras, pancreatitis, etc.), al igual que por agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos, etc.) que en muchas ocasiones pueden llevar al paciente a un estado de sepsis, que se caracteriza por la aparición de una respuesta inflamatoria

a nivel sistémico presentandose taquicardia, taquipnea, cambios de temperatura y leucopenia o leucocitosis<sup>1</sup>.

Se pueden identificar tres fases en la respuesta inflamatoria: La primera es una liberación local de mediadores inflamatorios por parte de los macrófagos y las NK en

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Luis F. Sastre korvegan@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729.

respuesta a la infección o daño tisular, que actuando de forma autocrina o paracrina inician la respuesta inflamatoria local; la segunda fase consiste en el paso de mediadores inflamatorios como IL-1, TNF y otras citocinas proinflamatorias a la circulación, los cuales actuando en forma endocrina, incentivan los procesos inflamatorios defensivos locales; la tercera fase es una reacción sistémica masiva causada por el paso excesivo de agentes proinflamatorios a la circulación (citocinas, prostaglandinas, bradicininas, etc.), que causan una activación sostenida y generalizada de la cascada inflamatoria generando graves daños en la integridad, la función circulatoria y de órganos vitales<sup>2</sup>.

El grupo conformado por el shock séptico, la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), se asocia frecuentemente con muertes no coronarias en las unidades de cuidados intensivos; de éstas, un 46% se han relacionado con shock séptico.

Un paciente puede presentar una respuesta inflamatoria exacerbada cuando se ve enfrentado al lipopolisacárido (LPS), conocido también como endotoxina, que es un componente de la membrana celular de las bacterias gram-negativas y actúa como un potente agente proinflamatorio al activar la producción de citocinas como TNF, PAF, INF, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12, las cuales en los procesos infecciosos tienen efectos de tal magnitud, que son capaces de llevar a un paciente al estado de shock e incluso a su muerte<sup>4,5</sup>.

Actualmente la aparición de los casos de bacteremia se relacionan más con microorganismos gram-positivos (55%) que con gram-negativos (45%), principalmente por el aumento de infecciones por catéter; a pesar de esto, los porcentajes son similares cuando hablamos de sepsis severa, y en la sepsis severa no bacterémica, existe predominancia de los microorganismos gram-negativos<sup>3,6</sup>.

Un paciente con shock séptico presenta hipotensión a pesar de la administración adecuada de líquidos; como consecuencia de la sepsis, aparecen también otros signos en el individuo como acidosis láctica, oliguria, y la alteración del estado de conciencia que nos confirman una deficiencia en la perfusión, presentando incluso disfunción orgánica múltiple (gráfica 1)<sup>2,3,5,7</sup>.

En la capa más externa de las bacterias están los LPS que son moléculas heterogéneas, compuestas por una fracción antigénica variable de polisacáridos ramificados conocidos como antígenos tipo O (de gran utilidad al momento de identificar bacterias gram-negativas) y una

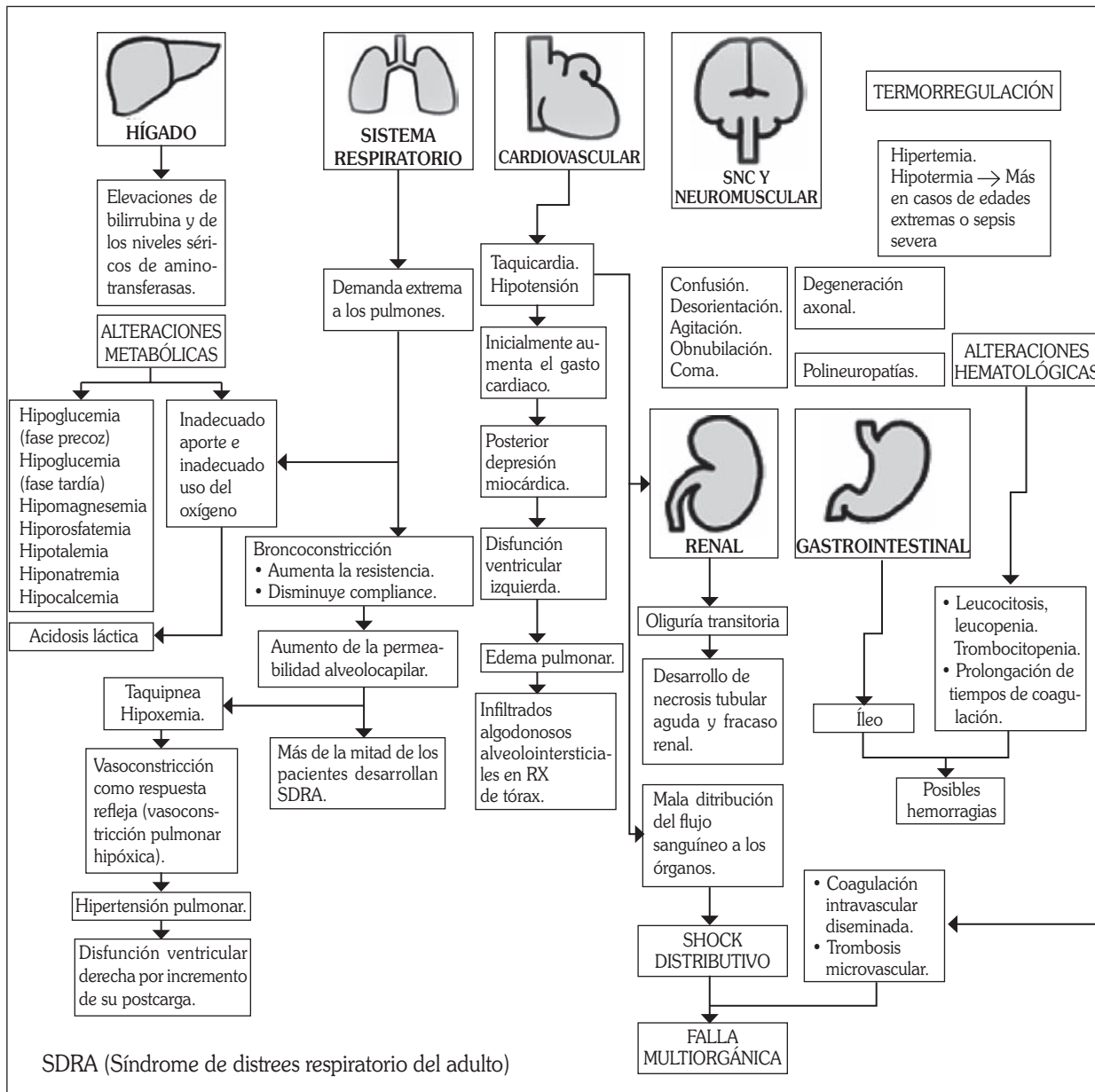
cadena de polisacáridos llamada *Core*, que une esta primera parte a un segundo fragmento de tipo lipofílico (lípidos A), que une la membrana de la bacteria a través de enlaces covalentes, y es el principal responsable de la reacción inflamatoria<sup>4,5,8</sup>.

Cuando la endotoxina llega al torrente sanguíneo se une a diversas proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.), y a una proteína que une a los lipopolisacáridos (LBP) a través del lípido A4; este complejo LPS-LBP es presentado a CD14, presente en monocitos y macrófagos, enviando la señal a través del TLR-4 transmembranal cuyo dominio intracelular (TIR) se liga a IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*) internalizando la señal; el TLR-4 no puede realizar esta tarea solo, requiere de la interacción de otra molécula presente en la membrana, el MD-2; hecho que fue demostrado en estudios con ratones modificados genéticamente, a los cuales se les eliminó la expresión de MD-2, observándose la ausencia de respuesta ante la exposición a la endotoxina<sup>5,8-10</sup>.

La interacción TIR-IRAK requiere de la presencia de una molécula adaptadora MyD88 (*myeloid differentiation protein*), que se encarga de facilitar este proceso; existe una proteína que tiene función inhibidora sobre el MyD88 denominada Tollip (*Toll-interacting protein*)<sup>9</sup>, y se ha demostrado que la inhibición del MyD88 produce una notable disminución de la actividad de la cadena enzimática, generando disminución en la producción de mediadores proinflamatorios; concluyéndose que la presencia del MyD88 es relevante en el momento de regular la respuesta a la endotoxina (gráfica 2)<sup>8,11</sup>.

Una vez que IRAK es activado, se activa el factor 6 asociado al receptor de TNF- $\alpha$  (TRAF6), que activa el complejo I $\kappa$ B cinasa (IKK); este complejo está conformado por dos subunidades encargadas de activar al factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B) y una tercera unidad con función reguladora. Con la activación de NF- $\kappa$ B, se inicia la síntesis de citocinas mediadoras del proceso inflamatorio (12), siendo de gran importancia el TNF- $\alpha$  por su función clave en el desarrollo de este proceso inflamatorio, dado que la severidad de la respuesta inflamatoria depende en gran proporción del nivel de producción de esta molécula<sup>7,11,13-15</sup>.

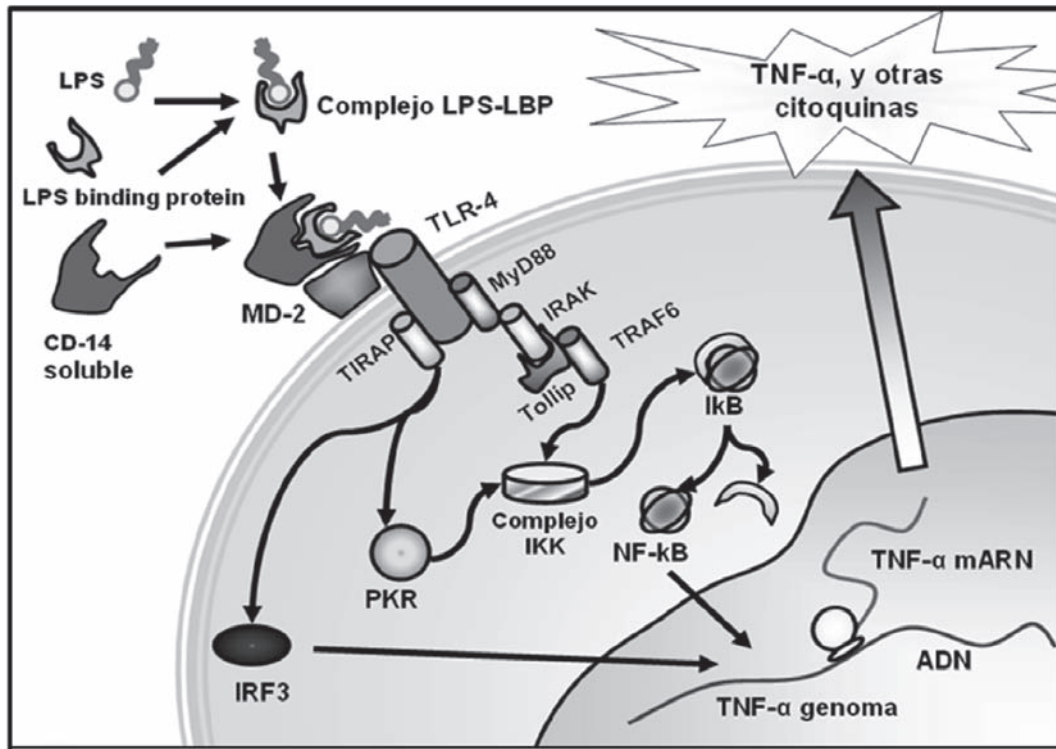
A pesar de la importancia de MyD88 en este proceso, la síntesis de mediadores inflamatorios no es solo dependiente de este componente; la molécula TIRAP (*TIR domain-containing adapter proteina*), también puede enviar una señal activadora a través de dos mecanismos; uno es



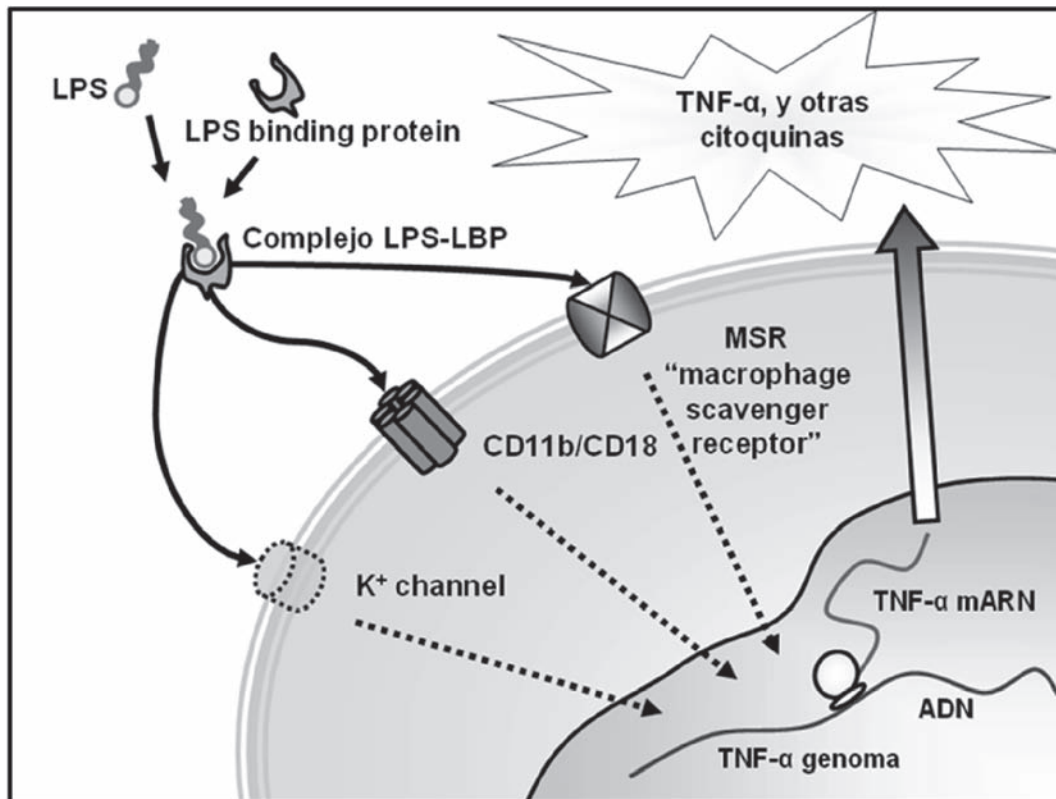
Gráfica 1. Principales manifestaciones clínicas en el shock séptico<sup>(2,3)</sup>.

el de la PKR (*proteína quinasa dependiente de RNA*) que también activa el complejo IKK y el segundo, mediado por el IRF3 (*factor regulador del Interferón*) que activa la síntesis de citocinas a través de otra vía<sup>8,9,11</sup>. Existen otros mecanismos como el receptor “scavenger” de los macrófagos o MSR (*macrophage scavenger receptor*), el receptor CD11b/CD18 y algunos canales iónicos, los cuales son capaces de reconocer el LPS para dar inicio a la respuesta (Gráfica 3)<sup>8,26</sup>.

Una vez que ha sido activada la síntesis de citocinas proinflamatorias, la célula sufre un fenómeno de “*up regulation*”, liberando TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\alpha$ , leucotrieno (LTB4), PAF y otras citocinas proinflamatorias<sup>5,6,16,17</sup>, las cuales estimulan la aparición de una respuesta inflamatoria que suele darse a nivel sistémico en pacientes que han sido infectados y estimulados por la endotoxina<sup>(1,4)</sup>; posterior a su activación, el monocito-macrófago entra en un período refractario que



Gráfica 2. Mecanismo de activación de la respuesta inflamatoria<sup>4,5,8,11</sup>.



Gráfica 3. Otros mecanismos que reconocen el LPS<sup>8,26</sup>.



dura entre doce y 24 horas, fenómeno conocido como "down regulation"<sup>1</sup>.

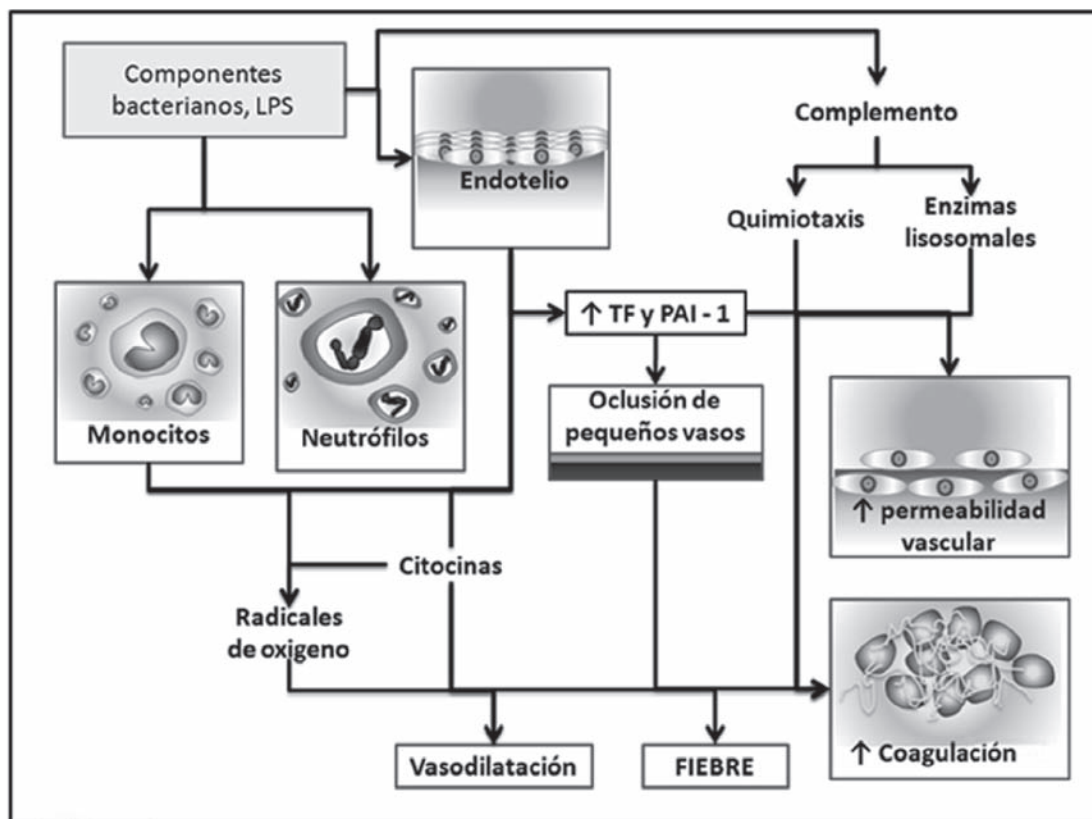
Al activar el sistema inmune, los LPS pueden: a- estimular la síntesis y liberación de leucotrienos, de tromboxano A2 y de prostaglandinas. b- estimular la producción de monocitos e inducir su activación. c- activar la cascada de la coagulación y sistema del complemento por la vía clásica y la alterna. d- inducir la activación del endotelio, promoviendo la aparición de moléculas de adhesión. e- producir alteración del tono y permeabilidad vascular. f- incrementar la producción de PMN por la médula ósea, estimulando su marginación, diapedesis y su degranulación. g- estimular la síntesis de proteínas de fase aguda a nivel hepático. h- estimular el catabolismo protéico y la gluconeogénesis, entre otras<sup>1,3</sup>.

La IL-6 liberada por macrófagos, células endoteliales vasculares, fibroblastos e incluso algunos linfocitos T activados, se encuentra en concentraciones muy elevadas en pacientes con shock séptico; esta interleucina actúa como factor diferenciador de linfocitos B, linfocitos T

citotóxicos, células plasmáticas y médula ósea, junto al TNF- $\alpha$  estimulan la activación de PMN y a nivel hepático, estimula la síntesis de proteínas de fase aguda<sup>18</sup>.

La activación del endotelio por parte de las citocinas proinflamatorias inicia con la producción de óxido nítrico (ON) por la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS); este se difunde a las células musculares lisas de los vasos arteriales aumentando la producción de glucosil monofosfato cíclico (GMPc) ejerciendo un efecto vasodilatador<sup>(5,16)</sup>. Los bloqueadores de la NOS o del ON no poseen un efecto inhibitorio directo, ya que actúan aumentando el tono vascular a través de otros mecanismos<sup>1,5,14,19</sup>.

El LPS induce la síntesis de araquidonato activando la fosfolipasa A2 en las membranas celulares. Los eicosanoides derivados del araquidonato se sintetizan a través de la vía de las ciclooxigenasas (prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano) y de la vía de las lipooxigenasas (leucotrienos y lipoxinas) y su papel en la respuesta inflamatoria los convierte en un factor de gran relevancia en el shock séptico<sup>6,20</sup>.



**Gráfica 4.** Respuesta al LPS presente en las bacterias Gram-negativas; producción de mediadores inflamatorios con la aparición de los factores que llevan al paciente a un shock séptico<sup>3,6,20</sup>.

Dado que la mortalidad global por sepsis es aproximadamente 30%, alcanzando un 40% en ancianos y un 50% o más en los pacientes que presentan shock séptico, el inducido por LPS se considera una patología que debe ser estudiada a fondo para poder establecer métodos óptimos de tratamiento y prevención<sup>9</sup>.

Los pacientes que logran recuperarse de un proceso de sepsis presentan: alteraciones principalmente a nivel hepático y gástrico implicando cambios en la función reguladora y en la inmunológica, especialmente en la producción de agentes proinflamatorios y generando a la vez otras secuelas como zonas isquémicas en algunos tejidos que no se recuperan en su totalidad, deficiencia cardíaca, y una mayor tendencia a entrar en una insuficiencia orgánica múltiple<sup>6,11</sup>.

Encontrar un tratamiento realmente eficaz para los pacientes con shock séptico y evitar las consecuencias que trae la exposición a LPS son dos temas difíciles de tratar. Aunque porcentualmente han disminuido la cantidad de casos de sepsis originados por agentes gram-negativos, aun no se han identificado por completo todos los mecanismos responsables de la traducción de señales en la acción biológica de los LPS, lo que ha impedido desarrollar terapias con una base científica sólida. Sin embargo, se han venido desarrollando diferentes mecanismos para regular los niveles de LPS plasmáticos en una infección y controlar las respuestas que este desencadena.

### Opciones terapéuticas

En la búsqueda de un tratamiento efectivo en el manejo de la sepsis desde los 80 se ha ensayado nuevos blancos farmacológicos. Los eicosanoides son encontrados en el exudado inflamatorio y su síntesis se observa incrementada en los lugares de la inflamación. La inflamación puede ser inhibida con diferentes agentes que suprimen la actividad de la ciclooxigenasa (aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos)<sup>4</sup>.

Existen evidencias que el uso de cortisol inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias; en varios estudios se ha demostrado que la administración de hidrocortisona intravenosa (~300 mg durante cinco días), en pacientes con shock séptico, disminuye la concentración en plasma de citoquinas proinflamatorias y de LBP disminuyendo a su vez la respuesta inflamatoria sistémica, reduciendo la duración del shock y mejorando la supervivencia del paciente; sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado disminución de las citocinas proinflamatorias<sup>7,17,26</sup>.

Es importante mencionar que el uso de corticosteroides en pacientes con sepsis puede acompañarse de una hiperglucemia secundaria, y puede asociarse a efectos adversos como neuromiopatías, linfopenia, apoptosis de las células del epitelio intestinal, e inmunosupresión, dejando al paciente vulnerable a la adquisición de infecciones nosocomiales<sup>7</sup>.

También se ha trabajado en la posibilidad de administrar oxígeno hiperbárico (HBO<sub>2</sub>), como método terapéutico en la sepsis ya que los resultados obtenidos en varios experimentos muestran que usándolo en dosis adecuadas es efectivo y que su acción es dependiente de IL-10<sup>30</sup>.

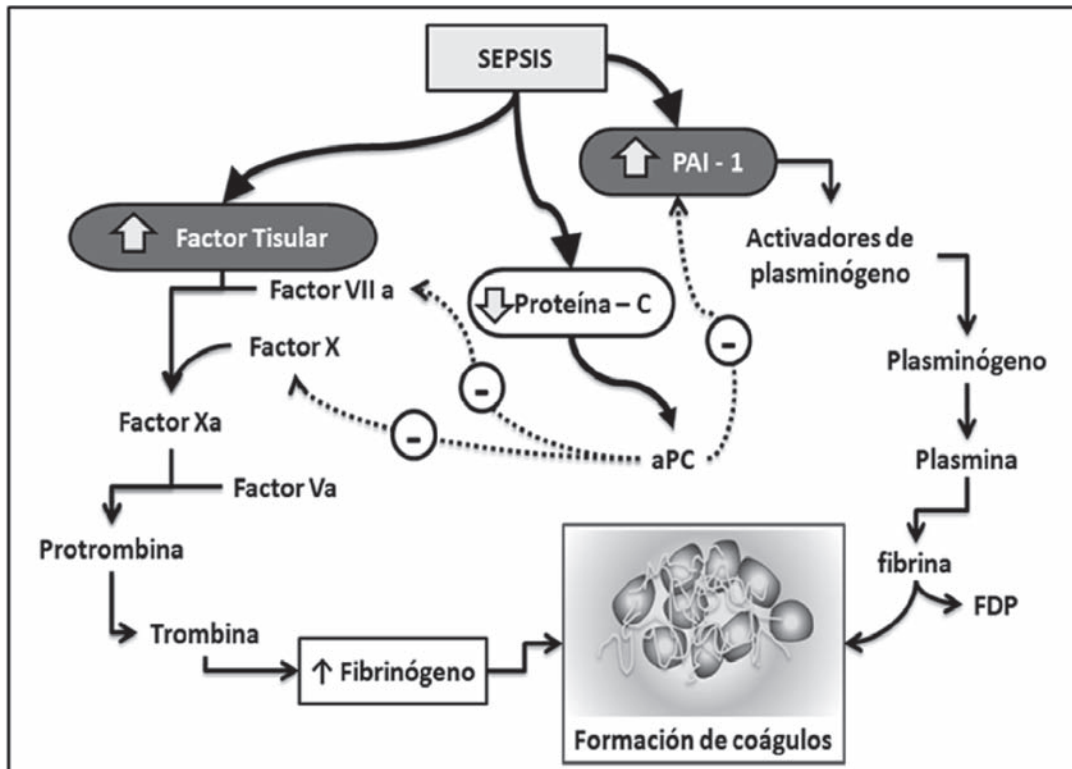
Durante el shock séptico también se activan las cascadas de la coagulación y el complemento, bloquear estos mecanismos es una opción que ayuda en el tratamiento de pacientes con sepsis (Gráfica 5)<sup>4,9,7</sup>; el uso de la proteína C activada en la terapia ayuda a recuperar el déficit que se presenta durante la sepsis y controla la coagulopatía que se genera<sup>30</sup>. Actualmente se están realizando estudios con antitrombina III o con inhibidores de la vía del factor tisular<sup>4,9,7</sup>.

### Blancos farmacológicos

Un blanco importante son los LPS y su inactivación o bloqueo se puede lograr utilizando varios mecanismos, uno de ellos es el uso de antagonistas del lípido A que evitan la activación de las células blanco (monocitos, macrófagos, PMN) por los microorganismos; también se pueden usar la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad, los factores antilipopolisacárido (anti-LPS) o lipoproteínas de alta densidad (HDL), la lactoferrina y la lisozima que se unen a los LPS por uniones electrostáticas opuestas gracias a sus propiedades catiónicas generando de esta manera una inhibición competitiva ante el CD14 y la fosfatasa alcalina que desfosforila al LPS desencadena una reacción de detoxificación, eliminando así la porción de este que es tóxica<sup>4,7,16,22,23</sup>.

Varios estudios han demostrado que las células inmunitarias se hallan inactivadas en los pacientes con sepsis; por tal razón se han desarrollado trabajos de investigación en los que se utilizan estimulantes de la función inmune, tales como el INF- $\alpha$ , en los cuales se ha observado una activación de la función de los fagocitos, generándose así una respuesta efectiva<sup>4,7,27</sup>.

Actualmente se están evaluando nuevas opciones de tratamiento que regulan la acción de los LPS en el paciente,



**Gráfica 5.** Los factores desencadenantes de las cascadas de la coagulación son otro blanco farmacológico en el tratamiento de pacientes en shock séptico<sup>6,7</sup>.

tales como el uso de IL-12 homodimérica en un modelo de proceso séptico dependiente de IL-12; sin embargo, se ha observado que se debe utilizar en conjunto con otras sustancias que regulen al NF- $\kappa$ B, pues ésta molécula no lo hace; se plantea entonces el uso de la proteína de shock térmico 70 (HSP70), la cual se ha demostrado en el laboratorio, puede inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias inducidas por los LPS, por inactivación del NF- $\kappa$ B<sup>28,29</sup>.

Se pensó que el uso de anticuerpos policlonales y monoclonales (murinos y humanos), dirigidos contra el lípido A de la endotoxina, y el de moléculas recombinantes antagonistas de citoquinas como la IL-1, el TNF y receptores solubles de este, que actúan bloqueando su efecto y limitando la respuesta inmune, podía ser una alternativa prometedora; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes, a pesar de haberse observado que los preparados de inmunoglobulina G poliespecífica ayudan a disminuir la mortalidad de pacientes con sepsis y shock séptico. Además son terapias que implican un alto costo que no se justifican debido a los resultados obtenidos, poco prometedores hasta el momento<sup>7,8,15,21,22,24</sup>.

Otra molécula que puede ser un blanco terapéutico es la proteína de membrana MD-2, pues si se regula su expresión, el TLR-4 no puede reconocer el complejo LPS-LBP presentado vía CD14 y así no se generaría una respuesta a los LPS<sup>9</sup>.

Aunque hay investigaciones en donde se han aplicado diferentes técnicas terapéuticas en modelos animales como ratones que han mostrado resultados muy prometedores, se deben realizar los ensayos clínicos para ver la eficacia y la seguridad de éstas antes de ser utilizadas en los humanos como tratamiento.

En resumen, los LPS activan el sistema inmune a través de varias vías moleculares, algunas de las cuales aun no han sido identificadas, lo que ha impedido establecer mecanismos de control o de tratamiento que sean realmente efectivos.

Para el tratamiento se utilizan los corticosteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa (aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos), aunque permiten regular la respuesta inflamatoria siguen teniendo efectos adversos. Las

moléculas anti-LPS, que lo desnaturalizan o que actúan por inhibición competitiva no han mostrado resultados realmente convincentes; la IL-12 homodimérica es efectiva siempre y cuando se use en conjunto con la proteína HSP70 que inactiva el NF- $\kappa$ B; los anticuerpos policlonales y monoclonales tienen baja efectividad y son terapias costosas, por lo que son poco considerados. Otra alternativa de tratamiento podría ser modular la expresión de la proteína de membrana MD-2; sin embargo se requiere de más trabajo investigativo, antes de que pueda ser utilizada como terapia en humanos.

Se hace necesario realizar otros estudios que abran nuevos horizontes, bien sea en el campo de métodos de tratamiento más efectivos, como en la búsqueda de nuevos sitios blanco que ayuden a abordar la sepsis de una manera más efectiva.

## Referencias

- Pérez de la Cruz, C, Foncea, M.A, Shock Séptico. Recuperado el 4 de mayo de 2008, en <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual de urgencias>.
- Dougnac, A.. Sepsis: What You Should Know Answers to your questions about what it is and how it is treated in the ICU. Recuperado el 2 de octubre de 2006, en <http://sccmccms.sccm.org/SCCM/Patientfamily+Resources/Support+Brochures/Sepsis.htm> del sitio web de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile
- Rabinovich, G. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la Medicina, Capítulo 13: 135-142. Editorial Medica Panamericana, Primera edición. 2004
- Durán Giménez-Rico H. J., Aller Reyero M.A., Lorente Ruigómez L., Durán Giménez-Rico L., Arias Pérez J., Durán Sacristán H., Sepsis And Septic Shock: A Turmoil Of Inflammatory Mediators With A Difficult Therapeutic Management, An.Med. Interna (Madrid), 2002; 19:35-43.
- Briceno I., Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos, *Medicrit* 2005;2 (8):164-178.
- Russell JA., Management of Sepsis, *NEMJ*, 19/10/2006;355:1699-1713.
- Henning M F, Garda H, Bakas L, Avances en el desarrollo de terapias neutralizantes en la sepsis, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2006; 66: 263-272.
- Cohen, J. The immunopathogenesis of sepsis, *Nature*, 19 December 2002;420:885-891.
- Alves-Filho J.C., Freitas A de, MSc; Russo M, Cunha F Q. Toll-like receptor 4 signaling leads to neutrophil migration impairment in polymicrobial sepsis, *Crit Care Med*. 2006 Feb;34 (2):567-9.
- Adib-Conquy, Minou, Christophe Adrie, Fitting, C., Gattolliat, O., Beyaert, R, Cavaillon, J., Up-regulation of MyD88s and SIGIRR, molecules inhibiting Toll-like receptor signaling, in monocytes from septic patients. 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. September 2006; 34(9):2377-2385.
- Aderem, A.\*; Ulevitch, R. J, Toll-like receptors in the induction of the innate immune response, 2000 *Nature*, 17 August 2000;406(6797):782-787.
- Van Leeuwen, H J. Van der Bruggen, T. Sweder Van Asbeck, B. Boereboom, F T. J., Effect of corticosteroids on nuclear factor- $\kappa$ B activation and hemodynamics in late septic shock, 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc, May 2001;29(5):1074-1077.
- Alexander H. , Doherty G. M., Block M. I., Krangel P J., J. Howard Langstein N C. J., Walker El., Norton J. A., Single-Dose Tumor Necrosis Factor Protection against Endotoxin-Induced Shock and Tissue Injury in Rats, *INFECTION AND IMMUNITY*, Nov. 1991;59(11):3889-3894.
- Otero A. J. Linares M., Los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la sepsis provocada por microorganismos gram-negativos, *REV CUBANA MED TROP* 1998; 50(1):31-35.
- DeFranco A. L, Locksley R. M and Robertson M., Sepsis Syndrome: Bacterial Endotoxin, Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Chapter 9: , recuperado el 2 de junio de 2008 de: <http://www.new-science-press.com/content/pdf/nsp-immunity-9-3.pdf> *Infection*, 1999-2007.
- Granger, J.; Osuchowski, M.; Remick, D., Differential Inflammatory Response To Lps And Sepsis, *The Shock Society*, June 2006;25 (6):97-98.
- Goebel, M U., Mills, P J.; Irwin, M R., Ziegler, M., Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-[alpha] Production After Acute Psychological Stress, Exercise, and Infused Isoproterenol: Differential Effects and Pathways, *American Psychosomatic Society*, July/August 2000;62(4):591-598.
- Tanowitz, H B., Chan, J., Gram-positive sepsis, Lippincott Williams & Wilkins, Inc, August 2000;28(8):3081-3082.
- Diseminación Sistémica de la Inflamación. Sepsis y Shock Séptico. (s.f.). Recuperado el 2 de octubre de 2006, de <http://www.aeu.es/publicaciones/ponencias/carballido/cap8/diseminacion3.htm>.
- Haudek, S B., Natmessnig, B. E., Redl, H.; Schlag, G.; Hatlen, L. E.; Tobias, P S., Isolation, partial characterization, and concentration in experimental sepsis of baboon lipopolysaccharide-binding protein, Mosby-Year Book Inc, November 2000;136(5):363-370.
- Salinas J. L., Fica A. C., Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico, [Versión electrónica] *Rev Chil Infect* 2005;22(1):21-31.
- Bentala, H.; Verweij, W. R.; Huizinga-Van V.A.,; Van Loenen-Weemaes, A. M.; Meijer, D K. F.; Poelstra, K., Removal of Phosphate from Lipid A as a Strategy to Detoxify Lipopolysaccharide, 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. December 2002;18 (6):561-566.
- Baumgartner J-D., Calandra T., Tratamiento de la Sepsis. Estrategias Previas y Futuras, (s.f.). Recuperado el 1 de octubre de 2006, de <http://www.bago.com/Infected/infecto62web.asp>.
- West, M. A.; Clair, L.; Kraatz, J.; Rodriguez, J. L.. Endotoxin Tolerance from Lipopolysaccharide Pretreatment Induces Nuclear Factor-[kappa]B Alterations Not Present in C3H/HeJ Mice, Lippincott Williams & Wilkins, Inc .August 2000;49(2):298-305.
- Annane, D.. Corticosteroids for septic shock, Lippincott Williams & Wilkins, Inc., July 2001;29(7):S117-S120.
- Docke WD, Randow F, S. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
- Mattner F, Ozmen L, Podlaski FJ., Wilkinson V. L., Presky D. H., Gately M K., and Alber G.. Treatment with Homodimeric Interleukin-12 (IL-12) p40 Protects Mice from IL-12-Dependent Shock but Not from Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Shock, *Infection And Immunity*, Nov. 1997;65 (11):4734-4737.
- Yongzhong Shi.; Zizhi T.; Daolin T.; Huali Z., Meidong L; Kangkai W.; Calderwood, S K.; Xianzhong, X., The Inhibition Of Lps-Induced Production Of Inflammatory Cytokines By Hsp70 Involves Inactivation Of The Nf-[Kappa]B Pathway But Not The Mapk Pathways. *The Shock Society*, September 2006;26(3):277-284.
- Buras, J A. ; Douglas H., Orlow, D., Belikoff, B.; Pavlides, S.; Reenstra, W. R.. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism, Lippincott Williams & Wilkins, Inc. October 2006;34(10):2624.

## ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: UNA ENFERMEDAD DE GRAN IMPACTO EN SALUD PÚBLICA

YANETH P. ÁNGEL<sup>1</sup>, ANDREA C. FORERO<sup>1</sup> Y SANDRA L. RODRÍGUEZ M., M.Sc<sup>2</sup>

### Resumen

Las hemoglobinopatías, de gran prevalencia a nivel mundial, son un grupo de trastornos hereditarios relacionados con la estructura normal de la hemoglobina, que generan diversas manifestaciones clínicas que pueden afectar la expectativa de vida de los pacientes. De este grupo de trastornos los más destacados son la talasemia y la anemia de células falciformes. Esta última, conocida como anemia drepanocítica, se produce por una mutación en la cadena de la globina  $\beta$ , que ocasiona la sustitución de un aminoácido por otro, cambiando las propiedades de la hemoglobina. Los síntomas de la enfermedad dependen de la cantidad de hemoglobina anormal en el eritrocito que ocasiona anemia hemolítica crítica, vaso oclusión de la microvasculatura, infecciones y secuestro esplénico agudo. Dentro del diagnóstico se tienen métodos de tamizaje básicos y técnicas de biología molecular para su confirmación. Debido a que no se han promovido programas neonatales y de tamizaje masivos para esta entidad, la anemia de células falciformes se ha convertido en un problema de salud pública en nuestro país.

**Palabras clave:** anemia, anemia de células falciformes, hemoglobina, hemoglobinopatías, diagnóstico

### Abstract

Hemoglobinopathies are a group of hereditary disorders with high globally prevalence that take on the normal structure of hemoglobin, producing a variety of clinical manifestations that can affect life expectancy of patients. Out of this group of disorders the most prominent are thalassemia and sickle cell anemia. The last one is caused by a mutation in the coding of  $\beta$ globin gene, which causes the substitution of one amino acid for another, changing the properties of hemoglobin. The symptoms of the disease depend of the amount of abnormal hemoglobin in the red cells, inducing a critical hemolytic anemia, vessel occlusion of microvasculature, infections and acute splenic sequestrum. Due to the lack of programs of massive and neonatal screening for this disease, sickle cell anemia has become a public health problem in our country.

**Key words:** anemia, sickle cell disease, hemoglobin, hemoglobinopathies, diagnosis

### Introducción

Las hemoglobinopatías son un amplio grupo de enfermedades genéticas congénitas, de carácter hereditario autosómico recesivo de alta morbimortalidad y las clínicamente significativas se originan por mutaciones en el gen de la globina  $\beta$  ubicado en el cromosoma 11, p15.5. Se producen como consecuencia de alteraciones en la molécula de globina o síntesis anormal de ésta, dando lugar a las hemoglobinopatías estructurales (síndromes

de células falciformes o anemia drepanocítica) o por alteraciones cuantitativas, por disminución parcial o total de la síntesis de la globina normal, lo que provoca talasemias. Puede ocurrir que ambas alteraciones coexistan, produciendo lo que se conoce como hemoglobinopatías talasémicas (1-5).

Las hemoglobinopatías en América están asociadas con la historia de las migraciones y entrecruzamiento con otros pueblos, particularmente con los esclavos, lo que

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Docente de Hematología y Laboratorio Clínico. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: Yaneth Angel janetangel87@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No. 49-00, 4 piso, Bogotá, Colombia. Fax: 6405729



influenció la composición genética de las poblaciones y la presencia de hemoglobinas (Hb) anormales en el Caribe y América tropical (2).

A pesar de ser patologías hereditarias poco comunes, tienen una alta incidencia en la población mundial; cada año nacen aproximadamente 300.000 niños con alguna alteración, de las cuales el 30% corresponde a síndromes talasémicos y un 70% a drepanocitosis (6,7).

## Epidemiología

En la actualidad, aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico (personas sanas que han heredado un gen mutante de uno de sus progenitores). A nivel mundial, el porcentaje de portadores de talasemia es mayor que el de portadores de drepanocitosis, pero debido a la mayor frecuencia del gen de la anemia drepanocítica en algunas regiones, el número de recién nacidos afectados por esta enfermedad es mayor que el de los afectados por la talasemia (8).

La anemia drepanocítica predomina en África donde el 40-60% de la población son heterocigotos y 1 al 4% de los recién nacidos tienen la enfermedad. En los Estados Unidos de América, el 8% de los americanos de raza negra son heterocigotos y uno de cada 600 es homocigoto, desarrollando la enfermedad. En Europa noroccidental entre un 2% y un 9% de la población pertenece a minorías étnicas en riesgo de sufrir hemoglobinopatías. La detección precoz de este tipo de enfermedades y su determinación genética se ha ido incorporando como parte de los programas de cribado neonatal en países como Reino Unido, España, Francia y Bélgica, en los que la incidencia de las hemoglobinopatías comienza a constituir un problema de salud pública (1,2,9,10).

En Colombia se han hecho algunos estudios sobre de la prevalencia de este tipo de patología. La frecuencia del gen falciforme varía entre el 7,7 % y el 14,7 % en la población de raza negra, predominantemente en el departamento del Chocó. En un estudio de una población de raza negra en Salahonda (Nariño) se encontró que el 10% tenían el rasgo falciforme y el 1% el de hemoglobinopatías mayores. Un estudio que inició en el año 2003 en Cali sobre la incidencia de hemoglobinopatías en 10.000 neonatos, mostró que al 2004 de los 6.500 niños que habían sido tamizados, 146 eran portadores de Hb S (2,4%), 90 de Hb C (1,4%), dos de HbD (0,02%) y dos homocigotos para HbC, sumando 4,8% de incidencia parcial de hemoglobinopatías. La

frecuencia de hemoglobinopatías es del 12,8% en San Andrés, del 20,8% para Providencia y del 10% para Cartagena (2,11-13).

## Etiología y Patogenia

La anemia drepanocítica se origina por la sustitución de un nucleótido (timina por adenina) en el sexto codón del gen de la  $\beta$  globina, localizado en el brazo corto del cromosoma 11, que origina el cambio de un residuo de valina por ácido glutámico. Las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina anormal (HbS) son responsables de la enfermedad drepanocítica (4,14). Cuando pierde oxígeno, la molécula HbS experimenta agregación y polimerización. La transformación drepanocítica de los hematíes es un fenómeno inicialmente reversible; sin embargo, al repetirse los episodios de drepanocitosis, se produce daño de la membrana y las células se convierten irreversiblemente en drepanocitos, con daño de la membrana que altera las propiedades celulares, las cuales llevan a alteración del flujo sanguíneo de la microvasculatura y permite la hemólisis y episodios de vasooclusión (4, 5,14).

La vasooclusión por obstrucción del flujo por atrapamiento micro vascular de glóbulos rojos y leucocitos, conducen a la hipoxia y a aumentar la concentración de agentes pro inflamatorios y las interacciones entre el endotelio y las células sanguíneas a través de diferentes grupos de moléculas que se expresan en la membrana, como las integrinas ( $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$ ) y sus receptores; los miembros de la familia de las inmunoglobulinas (VCAM-1, ICAM-4); las selectinas endoteliales y las proteínas solubles de adhesión, dentro de las que se encuentran la trombospondina, el fibrinógeno, la fibronectina y el factor de Von Willebrand y otros componentes expuestos en la membrana como los glicolípidos sulfatados. (5,7).

Los ciclos de isquemia y repercusión sumado a la hemólisis intra vascular lleva a estrés oxidativo con la subsiguiente activación de oxidasas vasculares, expresión de moléculas de adhesión endotelial y citoquinas inflamatorias. A este proceso se le suma la obstrucción precapilar por rigidez que deforma el glóbulo rojo, llevando a oclusión e hiperviscosidad.

En resumen, es posible listar varios factores que influyen en la cantidad y el grado de la deformación drepanocítica: la cantidad de HbS y su interacción con otras cadenas de hemoglobina presentes en la célula, la tasa de polimerización de la HbS que depende de la concentración de la hemoglobina por célula, es decir, de la concentración

de hemoglobina corpuscular media (MCHC), la disminución del pH que reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y así se aumenta la fracción de la HbS desoxigenada para cualquier presión de oxígeno dada favoreciendo la tendencia a la drepanocitosis, la duración del periodo durante el cual los hematíes están expuestos a una presión baja de oxígeno y la concentración de hemoglobina fetal (HbF) (4,14).

### Manifestaciones clínicas y su correlación fisiopatológica

La HbF inhibe la polimerización de la HbS y por lo tanto, los recién nacidos no manifiestan la enfermedad hasta que llegan a los cinco o seis meses de edad, cuando la cantidad de HbF en las células tiene niveles cercanos a los del adulto. Las manifestaciones clínicas de la deformación falciforme dependen de la cantidad de HbS que contiene el eritrocito; así, la forma homocigota o anemia falciforme con fenotipo neonatal FS, cursa con anemia hemolítica y crisis vasooclusivas. La forma heterocigota, denominada rasgo falciforme, con fenotipo neonatal FAS, es generalmente asintomática; sin embargo, la enfermedad puede manifestarse en situaciones de disminución de presión parcial de oxígeno ambiental (hipoxia por altitud, submarinismo). Las manifestaciones clínicas en la forma heterocigota, se refieren siempre a alteraciones vasooclusivas, llevando a microinfarto de la médula renal o microinfarto esplénico (1,7).

Los cálculos biliares son un hallazgo común debido a la colestasis y aumento del recambio de la bilirrubina. La deficiencia de folato producida por un aumento en el recambio de eritrocitos puede exacerbar la anemia con producción de megaloblastosis. Los cambios hemodinámicos se producen en un intento de compensar el déficit de oxígeno tisular, favoreciendo la hipertrofia ventricular izquierda y en general cambios estructurales cardíacos que permitan un adecuado gasto (4,7).

Las complicaciones de la anemia de células falciformes son: las crisis de dolor vasooclusivas, síndrome agudo de tórax, falla renal crónica, accidente cerebrovascular hemorrágico o no, necrosis avascular del hueso e hipertensión pulmonar.

#### Crisis vasooclusivas

El bloqueo de la microvasculatura por las células falciformes rígidas explica la mayor parte de los signos clínicos de la anemia de células falciformes. Las oclusiones no se producen de manera continua sino espontánea, con

episodios que duran de una a dos semanas, que pueden desencadenarse por infección, por disminución de la presión de oxígeno atmosférico, por deshidratación o flujo sanguíneo lento y por la capacidad de adhesión de los eritrocitos al endotelio (4,5,7).

Los episodios oclusivos recidivantes conducen a la aparición de infartos en los tejidos de las vías genitourinarias, hígado, hueso, pulmón y bazo. A la lesión crónica del órgano la sigue la disfunción. Aunque en la infancia temprana hay esplenomegalia, los infartos esplénicos repetidos al final generan fibrosis esplénica y calcificaciones. Este daño del órgano secundario al infarto, se conoce como auto esplenectomía. Frecuentemente se presenta la isquemia de médula ósea y periosteal.

Otra manifestación es el priapismo debido al bajo flujo sanguíneo, llamada forma isquémica asociada a la hipoxia, acidosis y estasis vascular. El flujo lento de sangre en las áreas ocluidas puede conducir a trombosis. Se produce también activación del factor XII de la coagulación (Hageman) con posible liberación de tromboplastina tisular, lo que junto con la agregación plaquetaria facilita aun más la trombosis. Los infartos placentarios en las mujeres embarazadas constituyen un riesgo para el feto (4,7).

#### Síndrome agudo de tórax

Se evidencia por un infiltrado pulmonar *de novo* que compromete al menos un segmento pulmonar; se evidencia por dolor torácico, fiebre, taquipnea, disnea, tos y sibilancias. Las causas son la infección pulmonar, la embolización de la médula ósea amarilla y el secuestro intravascular pulmonar de glóbulos rojos drepanocíticos (27).

La principal causa es la infección bacteriana, siendo la neumonía bacteriana causada en general por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. La susceptibilidad a la infección se relaciona con la asplenia funcional, el deterioro de la opsonización y la activación anormal del complemento. Por otro lado se demuestra un deterioro significativo *in vivo* de la adherencia neutrófila al endotelio vascular en la enfermedad por HbS (7).

#### Secuestro esplénico agudo

Se incrementa durante los dos primeros años de vida. La acumulación esplénica súbita de eritrocitos falciformes puede ser la causa de la disminución masiva de la masa eritrocítica en pocas horas. También se puede producir trombocitopenia seguida de hipovolemia y estado de choque (4,7).

## Diagnóstico

Se ha demostrado que la identificación neonatal de la anemia de células falciformes puede disminuir substancialmente la morbilidad y mortalidad durante los primeros cinco años de vida. Un diagnóstico precoz es necesario por la posibilidad de brindar una inmunización, una profilaxis apropiada y generar desde temprano una conciencia de la enfermedad que permita al individuo ajustar sus expectativas a largo plazo. Debido a la necesidad de un diagnóstico de las hemoglobinopatías rápido, preciso y costo-efectivo, se han desarrollado diversos métodos útiles que varían según su especificidad y sensibilidad. Para el diagnóstico prenatal se han incrementado los requerimientos, especialmente los relacionados con los desordenes de la síntesis de las cadenas de globina, que dan origen a las variantes de la hemoglobina que son usualmente identificadas por su movilidad electroforética y la cantidad de hemoglobina anormal. No se debe olvidar que es de gran ayuda conocer los antecedentes étnicos del paciente (9,18-20).

En el tamizaje básico que se realiza a un paciente con sospecha de alteración hematológica se encuentra el hemograma, que en muchas ocasiones da información que hace sospechar o dan indicio de la enfermedad. Los hallazgos compatibles con la enfermedad son: una anemia normocítica normocrómica, que se destaca por ser crónica y varía de moderada a intensa, los valores de la hemoglobina son de 6 a 10 g/dL, los del hematocrito de 18 a 30% y hay un grado de anisocitosis marcado (4,14).

La prueba de reducción de HbS es específica para hemoglobinopatías, en donde en presencia de un agente reductor, la HbS gelifica y se vuelve insoluble. Por otra parte, la prueba de la falciformación (prueba de Itano), en donde se induce a la falciformación de los eritrocitos de sangre total, al exponerlos en un medio pobre en oxígeno; en el caso de la HbS homocigota (HbSS) la falciformación es inmediata (21).

Los métodos moleculares se requieren para la identificación de las variantes de la hemoglobina. Existen diferentes métodos que son de gran utilidad para el análisis del ADN como la hibridización, el dot, el blot, el ARMS (*amplification refractory mutation system*), la secuenciación del ADN y la PCR. Este último es el método molecular más usado para el diagnóstico de la anemia de células falciformes, pues permite la detección de mutaciones puntuales en las cadenas de globina (20).

La sustitución de un aminoácido por otro diferente genera un cambio en la carga en la superficie de la molécula lo que permite diferenciar esta hemoglobina mutada de la normal mediante electroforesis. Si la mutación ha tenido lugar en una zona de la molécula alejada de su superficie, posiblemente no podrá ser identificada mediante electroforesis, pero es muy probable que se produzcan alteraciones de otras propiedades moleculares como inestabilidad molecular, polimerización en medios hipoxémicos, alteración de la afinidad por el oxígeno, etc, que también permiten su fácil identificación (21).

La electroforesis de la hemoglobina es uno de los métodos más utilizados en el diagnóstico. Muchas de las variantes más comunes pueden ser identificadas usando una combinación de electroforesis de la hemoglobina a pH ácido y pH alcalino en acetato de celulosa. A pH alcalino de 8,6, algunas variantes de hemoglobina pueden co-migrar en la región de la HbS (por ejemplo: HbD Punjab, HbD Irán, HbG) y a pH ácido de 6,0 es posible separar la HbS de la HbD y HbG. Actualmente se sabe que la migración característica de la HbS puede ser suficiente para establecer un diagnóstico. Cuando no hay rastros de HbA en la electroforesis para diferenciar entre HbSS y Hb  $\beta^0$  se mide la HbA2 y el volumen corpuscular medio (VCM), y si hay niveles elevados de HbA2 y un VCM bajo será sugestivo de Hb  $\beta^0$  (5,20).

En isoelectroenfoque (IEF, *Isoelectric focusing*), la hemoglobina migra en un gradiente de pH, preparado usando una combinación de diferentes buffers (anfólitos), y se precipita en su punto isoelectro, en donde su carga neta es cero. Pequeñas diferencias en la movilidad electroforética pueden ser observadas lo cual ayuda a distinguir la HbS de la HbD como bandas muy pronunciadas permitiendo una cuantificación más precisa. En el isoelectroenfoque de capilar (cIEF, *Capillary IEF*) la sensibilidad se debe a que la adquisición de los datos es por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La ventaja es que por HPLC se obtiene una mejor resolución de algunas variantes de la hemoglobina permitiendo una mejor cuantificación, comparada con otras técnicas (20,22).

La técnica de HPLC ha sido muy utilizada por los laboratorios para la identificación de hemoglobinas anormales como la HbS, HbD, HbE y HbC, pero también para la separación de las cadenas de globina, medir el radio de las cadenas gamma de la globina y la detección de mutaciones en los genes de la globina. Existen diferentes clases de HPLC entre las que están: HPLC de fase

reversa, CE-HPLC (*cation Exchange HPLC*: HPLC de intercambio catiónico) y AE-HPLC (*anion exchange HPLC*: HPLC de intercambio aniónico). La primera, es útil para identificar las variantes de hemoglobina pero su principal aplicación es en la medición de la proporción de las cadenas de globina; aquí las cadenas polipeptídicas son separadas de acuerdo a su hidrofobicidad. En la CE-HPLC es posible la detección y cuantificación de las Hbs en poco tiempo y ha sido muy utilizada para el tamizaje neonatal de anemia de células falciformes. HPLC constituye una buena herramienta para el diagnóstico de hemoglobinopatías, como la anemia drepanocítica, ya que los resultados se obtienen en un menor tiempo, son objetivos y no requieren tanta experiencia para su interpretación como si se necesita con el IEF; además es más sensible, específica y reproducible que la electroforesis y su relación efectividad/costo es mejor que la de otros métodos (9,18-20).

## Tratamiento

Para el manejo apropiado de la enfermedad es necesario conocer las necesidades y la tendencia del paciente a presentar algún tipo de complicación, que puede estar relacionado con el grupo étnico, o por la susceptibilidad para sufrir anemia de células falciformes o en general una hemoglobinopatía que se puede determinar por análisis genético de polimorfismos de nucleótido (SNPs) u otro tipo en especial. Como esta enfermedad afecta en gran parte a la población infantil, es necesario que para el tratamiento se tenga en cuenta el aspecto psicosocial del paciente, ya que esto puede ayudar a la adherencia del mismo. La medición de salud relacionada con la calidad de vida o HRQL (del inglés: *Health related quality of life*), no sólo sirve para orientar el manejo de las complicaciones fisiológicas de la enfermedad sino también en lo relacionado al desarrollo y el perfil del individuo. Esto ha sido sustentado por estudios que muestran que los niños que padecen la enfermedad y que están recibiendo tratamiento muchas veces presentan déficit de atención que afecta su desempeño escolar, pérdida de la memoria de trabajo y a largo plazo entre otras dificultades, y que son desatendidas y no se ajustan a la terapéutica (5,23,24).

Los pacientes con síndromes drepanocíticos requieren atención médica periódica y tratamientos especiales tales como la profilaxis antibiótica apropiada para los pacientes esplenectomizados durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos invasivos, la vacunación contra el neumococo y *Haemophilus influenzae* y la hidratación enérgica por vía oral antes o durante los

periodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección (25).

Para controlar el dolor intenso se recomienda la morfina (0,1 a 0,15 mg/kg cada tres a cuatro horas) o la meperidina (0,75 a 1,5 mg/kg cada dos a cuatro horas). Para el dolor óseo, el ketorolaco (dosis inicial de 30 a 60 mg seguida de 15 a 30 mg cada seis a ocho horas) (4,15,26). La Dicitabina es un análogo de la azacitidina que actúa sobre los niveles de HbF causando hipometilación de los genes de  $\beta$  globina. Se considera como una buena opción en pacientes en los que no ha funcionado la hidroxilurea pues se ha demostrado que incrementa en un 20% los niveles de HbF y de un modo variable los de hemoglobina (5, 16).

El avance más importante en el tratamiento de la anemia drepanocítica ha sido la introducción de la hidroxycarbamida (hidroxiurea) la cual si se administra de 10 a 30 mg/kg/día, aumenta la hemoglobina fetal, tiene efectos benéficos sobre la hidratación de los eritrocitos, la adherencia a la pared vascular, la supresión del recuento de granulocitos y reticulocitos, incrementa los niveles de ON y disminuye las crisis dolorosas. Se debe considerar su uso en los pacientes que experimentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo o más de tres crisis que requieren hospitalización al año. Debe monitorearse constantemente la función renal y hepática y reajustar las dosis con el objetivo de evitar mielotoxicidad (4,15,25).

Los ácidos grasos de cadena corta son inhibidores de la histona desacetilasa, causando hiperacetilación de las histonas y cambios en la estructura de la cromatina con lo cual pueden inducir la producción de HbF a causa del incremento en la expresión del gen de la  $\beta$  globina. La dificultad de este tratamiento es su forma de administración pues debe ser por catéter central debido a las grandes cantidades que se necesitan (5,16).

Para casos no complicados o cirugías menores no se recomiendan la terapia transfusional crónica y aguda. Aunque estas son de gran ayuda, pueden tener complicaciones, por lo que deben respetarse sus indicaciones. La terapia transfusional aguda está indicada en aquellos pacientes con secuestro esplénico y periodos prolongados de crisis aplásica, Síndrome de falla multiorgánica, infarto agudo, anemia sintomática, pacientes en embarazo que presenten complicaciones obstétricas y Síndrome torácico agudo. La terapia crónica es sugerida en la prevención de infartos recurrentes, falla cardiaca congestiva refractaria, hipertensión pulmonar crónica,



periodos recurrentes de crisis vasooclusivas refractarios a hidroxiurea y secuestro esplénico recurrente o previo en niños menores de 3 años. La exanguinotransfusión puede ser usada a menudo con el fin de evitar la hiperviscosidad y sobrecarga de volumen (4,15,26).

El trasplante de médula ósea puede proporcionar curaciones definitivas, pero solo está indicado en pacientes menores de 16 años, ya que en los adultos hay complicaciones más graves y no tiene una amplia disponibilidad debido a los criterios necesarios para la admisión y la compatibilidad con el donante. Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento, existe evidencia de la aparición de efectos adversos al mismo, como hematuria, incremento en el riesgo de embolismo pulmonar, necrosis renal papilar y necrosis ósea avascular (5,15,25,26).

Finalmente, los nuevos blancos terapéuticos apuntan al desarrollo de fármacos antagonistas de los canales Gardos y las moléculas proinflamatorias que son las principales mediadoras de la patogénesis de la enfermedad. Se espera que el nitrito de sodio y la arginina que incrementan los niveles de óxido nítrico, así como el alopurinol que disminuye su destrucción y las estatinas que amplifican su respuesta y reducen la adhesión leucocitaria, puedan ser implementadas de forma sinérgica en los protocolos terapéuticos. Actualmente la terapia génica apunta a generar un vector (un lentivirus) que contenga una variante del gen de la  $\beta$ -globina para que se exprese en las células hematopoyéticas de ratones y se logre la producción de la HbF (4,5,16,17).

## Conclusiones

La anemia de células falciformes es una enfermedad que afecta en gran proporción a la población infantil y por su alta incidencia debe ser tratada como un problema de salud pública. Las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis son de gran magnitud llevando al deterioro progresivo del estado general y la calidad de vida del paciente, pudiendo conducir a la muerte temprana. En países desarrollados, la morbimortalidad causada por esta enfermedad ha disminuido gracias a la introducción del cribado neonatal de hemoglobinopatías en los exámenes establecidos en los programas de salud pública de cada país; la detección precoz permite que los recién nacidos sean incluidos en programas de seguimiento específico y que se les proporcione el tratamiento más idóneo.

En Colombia es complicado hacer un buen seguimiento del manejo de esta enfermedad por parte de los profesionales de la salud, puesto que solo hay estudios aislados que no permiten conocer la realidad de esta entidad y por lo tanto verla como un problema de salud pública a la que no se le da la importancia diagnóstica y terapéutica que merece; para ello se debe establecer un programa en el sistema de salud, con el fin de obtener datos significativos sobre las conductas adoptadas y así poder precisar las correcciones apropiadas. También es importante que el personal de la salud promueva la detección precoz y la investigación de nuevas alternativas terapéuticas, que permitan ofrecer al paciente un manejo preciso, adecuado a sus necesidades, con miras a mejorar su calidad y expectativa de vida.

## Referencias

- Dulín E, Cantalejo MA, Cela de Julian ME, Galaron P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr*. 2003; 58(2):146-55.
- Malambo D. Tamizaje de hemoglobinopatías en una muestra de la población infantil de Cartagena. *Sociedad Colombiana de Pediatría*. 1998; 33(2):86-9.
- Smith L. *Fisiopatología: Principios biológicos de la enfermedad*. 2a edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial medica Panamericana. 1996. p. 224-226.
- Stuart M, Nagel R. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004; 364:1343-1360.
- Frenette P, Atweh G. Sickle cell disease: new discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007; 117(4):851-858.
- Morillo S, Santana Y, García B, Duran L, Vargas S. Incidencia de anemia de células falciformes. *Rev Med Dom*. 2005; 63(3):289-293.
- Mckenzie S. *Hematología Clínica*. 2a Edición. México: El manual moderno. 2000. p. 185-189.
- Organización Mundial de la Salud. *Talasemia y otras hemoglobinopatías*. Informe de la secretaria. 2006. EB118/5.
- Joutovsky A, Hadzi-nesic J, Nardi M. HPLC retention time as a diagnostic tool for hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60 000 samples in a clinical diagnostic laboratory. *Clin Chem*. 2004; 50(10):1736-1747.
- Salazar-lugo R. La Hemoglobina en la población Venezolana. *Invest Clin*. 2004; 45(2):175-183.
- Perez R, Pelaez R, Owen O, Herere R, Tamakloe K. Anemia de células falciformes: estudio comparativo en Cuba y Santa Lucía. *Arch Med Camagüey*. 2002; 6(1).
- Pereira F, Sáenz I. Hemoglobinopatías en niños. *Colomb Med*. 1996; 27(3-4):146-149.
- Sastizabal JM, Neuta PA, Torres J. Incidencia de hemoglobinopatías en neonatos de Cali. *Salud Uninorte*. 2004; 18:67-102.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Patología estructural y funcional*. 7a Edición. Elsevier. p. 632-634, 639.
- Satyen M, Araba A, Byrns P, Lottenberg R. Opportunities to Improve outcomes in Sickle Cell disease. *Am Fam Physician*. 2006; 74(2):303-310.
- Buchanan G, De baun M, Quinn C, Steinberg M. *Hematology*. Sickle cell disease. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:35-47.



17. Mack K, Kato G. Sick cell disease and nitric oxide: a paradigm shift? *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38(8):1237-1243.
18. US Preventive Services Task Force. Screening for Sick Cell Disease in Newborns: Recommendation Statement. *Am Fam Physician.* 2008; 77(9):1300-1304.
19. Campbell M, Henthorn J, Davies S. Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening. *Clin Chem.* 1999; 45(7):969-975.
20. Colah, Surve R, Sawant P, D'souza E, Italia K, Phanasgaonkar S, Nadkarni A.H, Gorakshakar. HPLC Studies in hemoglobinopathies. *Indian J Pediatr.* 2007:74-78.
21. Vives J, Aguilar J. *Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología.* 3a Edición. España: Masson-Elsevier. p. 419- 421-427-438-440.
22. Ruano A. Cribado neonatal de hemoglobinopatías, una visión desde la salud pública. *Med Clin.* 2007; 129(5):174-175.
23. Panepinto J, O'Mahar K, DeBaun M, Loberiza F, Scotti P. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br J Haematol.* 2005; 130:437-444.
24. Panepinto JA. Health-related quality of life in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51:5-9.
25. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison. *Principios de medicina interna.* 15a Edición. México: McGraw Hill. 2002; 1:790-794.
26. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. *The metabolic & molecular bases of inherited disease.* 8a Edición. New York: McGraw Hill. 2001. Vol III. p. 4587.
27. Gladwin M, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20; 359(21):2254-65.

## PACIENTE IMAGINARIO 3

JUAN SEBASTIÁN BRAVO

Paciente femenino, 26 años de edad, ingeniera de petróleos, natural de Bogotá (Cundinamarca), procedente de Bogotá y de confiabilidad buena.

**Motivo de consulta:** pérdida de peso.

**Enfermedad actual:** consulta por cuadro clínico que inicio hace dos meses consistente en pérdida de peso subjetiva. Niega factores desencadenantes. No náuseas ni emesis. Actualmente, diarrea hace un mes, características líquidas, con moco, sin sangre. Ingesta de metronidazol con resolución parcial de los síntomas. Dolor abdominal referido en hipocondrio derecho ocasional, sin relación a ingesta de comidas. Odinofagia.

**Antecedentes:** *Patológicos:* niega. *Farmacológicos:* niega. *Quirúrgicos:* apendicectomía hace ocho años. *Traumáticos:* niega. *Tóxicos:* fumadora de tres paquetes de cigarrillo al día, por tres años. *Alérgicos:* sulfas. *Familiares:* madre fallece por Ca de seno. Padre fallece por infarto agudo del miocardio a los 50 años. *Gineco-obs-tétricos:* GPOFUR: hace dos semanas. Ciclos irregulares. Oligomenorrea, dismenorrea. *Planificación:* niega. *Inicio relaciones sexuales:* 11 años. *Compañeros sexuales:* tres, en el último año. *Citología Cervico Vaginal:* hace tres años. Desconoce resultado. *Epidemiológicos:* vive en apartamento propio, todos los servicios. No mascotas. No área industrial. Escolarizada profesional, ejerciendo.

**Revisión por sistemas:** Astenia y adinamia, caída de cabello y fiebre subjetiva ocasional. Hace seis meses recuerda episodio respiratorio alto, duración dos semanas. No dolor torácico. Clase funcional II/IV. Tos seca inició hace dos semanas, expectoración hialina. Varios episodios de hemoptisis. Diuresis presente, no cambios macroscópicos. Deposición con cambios de estreñimiento y diarrea, inicio dos meses. Refiere leucorrea fétida, uso de óvulos intravaginales, sin referir mejoría de los síntomas. Dispareunia. No cefalea, no síntomas neurológicos referidos. Refiere descamación de piel generalizada, asociado a prurito.

**Examen físico:** Paciente en aparente buen estado general. Frecuencia cardiaca: 80 latidos/minuto. Frecuencia respiratoria: 16 respiraciones/minuto. Tensión arterial: 110/60. Temperatura: 36.4°C. Saturación ambiente: 89% Peso: 45 Kg. Talla: 1.70 mt

Normocéfala. Mucosa oral húmeda. Adenopatías bilaterales cervicales anteriores submaxilares, posteriores. Aspecto

cauchoso, dolorosas. No adheridas a planos profundos. Tamaño aproximado 3x3 cm. No adenopatías supraclaviculares. No soplos carotídeos. No ingurgitación yugular. Torax simétrico, no signos de dificultad respiratoria. No matidez a percusión. Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos ni agregados. Ruidos pulmonares murmullo vesicular conservado. Estertores generalizados, predominio derecho. Abdomen no distendido, excavado, ruidos intestinales presentes. Doloroso a palpación en hipocondrio derecho. Murphy negativo. No signos de irritación peritoneal. No masas ni visceromegalias. Timpánico a percusión.

Extremidades eutróficas, llenado capilar menor a 2 segundos. Pulsos simétricos, conservados. No edemas.

Genitourinario: lesiones polipoides, exofíticas en vulva y región perianal. Especuloscopia: paredes vaginales eritematosas. Cuello posterior, aspecto eritematoso, no lesiones exofíticas. Leucorrea fétida, color verdoso. Tacto vaginal, cavidad normotérmica, normoelástica, cuello blando, posterior, largo, cerrado, doloroso a la movilización. Utero en AVF, no masas. Anexos libres, no masas, dolor a la palpación bilateral.

Neurológico alerta, orientado en persona, tiempo y lugar. Funciones mentales superiores conservadas. No focalización. No déficit motor ni sensitivo. Sensibilidad superficial y profunda conservada. No signos meníngeos.

Piel y faneras: implantación androgénica de cabello. Madarosis. Hipertrichosis de pestañas. Leucoplaquia vellosa. Placas blanquecinas en pilares anteriores amigdalinos bilaterales, paladar blando y tercio medio y posterior de lengua. Hiperplasia gingival con aspecto equimótico. Lesiones pruriginosa, puntiformes, eritematosas en tronco y extremidades. Leuconiquia distal en 3-4-5 dedos de pie derecho. No lesiones interdigitales.

¿Qué análisis tiene del caso?

¿Cuál es su impresión diagnóstica y cuáles son los diagnósticos diferenciales?

¿Según su diagnóstico, cuál es el enfoque de este paciente?

¿Qué hallazgos considera relevantes al examen físico?

¿Cuáles paraclínicos solicitaría que sustenten su diagnóstico?

¿Qué acciones recomendaría en salud pública al caso clínico?

**Diagnóstico:** Ver página 58.

## EN BUSCA DE LA BIOLOGÍA DE LA MENTE HUMANA

IVÁN LEONARDO CEPEDA LEAL, MD. M.Sc.

Entender los principios biológicos que explican la percepción, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la voluntad, las emociones, la creatividad y la conciencia de sí mismos y de lo que nos rodea, ha surgido como el reto central de la Ciencia en el siglo XXI. Este reto implica explicar el fenómeno más complicado que la especie humana tiene al alcance de su mano: el funcionamiento del cerebro. A partir de los años sesenta, de manera gradual múltiples disciplinas han sido llamadas a armar este rompecabezas multidimensional, con un número desconocido de piezas. El estudio del tejido nervioso desde diferentes áreas del conocimiento como la biología, la fisiología, la bioquímica, la biofísica, la psicología cognitiva, la neuropsicología, la genética y la medicina, hizo que surgiera una nueva ciencia en búsqueda de la biología de la mente humana: la *neurociencia*.

A finales de la misma década de los sesentas, un año antes de que el proyecto Apolo realizara de manera exitosa el primer alunizaje tripulado, nació en la ciudad de Bogotá. Mi padre, Rodrigo Cepeda Fajardo, orgulloso de haber dedicado su vida militar a la Fuerza Aérea Colombiana y mi madre, Clara Leal de Cepeda, siempre estimularon mi precoz interés por explorar y descubrir.

Algo cambió en mi cuando entré por primera vez a un laboratorio de química durante mis estudios secundarios en el *Colegio Cafam*. Mi interés por el estudio de la biología, se convirtió en fascinación por entender el secreto de la vida escondido en las moléculas que conforman el universo. Desde aquel momento he alimentado una intensa curiosidad por el misterio de la vida. Mirando fijamente a la pared del laboratorio donde se encontraba una imponente tabla periódica, me preguntaba ¿cuál sería la diferencia fundamental entre la materia inerte y la viva?... ¿Cómo se habría generado la vida?... ¿Y cómo debía protegerse?... En mi mente solo había un lugar donde mis repuestas podrían responderse: la escuela de medicina!

La *Escuela Militar de Medicina y Ciencias de la Salud*, hoy Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la *Universidad Militar Nueva Granada*, me brindó un ambiente de alto nivel académico que profesores y compañeros complementaron con una atmósfera de aprendizaje estimulante. El deseo intenso de encontrar respuesta a mis preguntas hizo que las agotadoras horas de estudio

de anatomía y bioquímica nunca fueran consideradas un sacrificio. No pasó más de un año sin que descubriera en qué lugar del cuerpo humano empezaría mi búsqueda: el cerebro. Nuevas y más interesantes preguntas hicieron crecer mi entusiasmo por seguir aprendiendo: ¿cómo aprende el cerebro? ¿cómo piensa? ¿cómo crea, siente y puede concebirse a sí mismo? Fue entonces cuando descubrí que los cerebros son los únicos órganos del cuerpo que se pueden estudiar a sí mismos.

Una función del cerebro me intrigaba más que las otras: la memoria. La memoria nos permite transportarnos, a voluntad, exactamente al día en que nos tomaron la foto en la que aparecemos con nuestro suéter de rombos favorito, cuando teníamos tan solo cinco años, o al momento en que experimentamos nuestro primer beso, o a la hora en la que nos enteramos del desafortunado atentado al *World Trade Center* en Nueva York, el 11 de Septiembre de 2001. Nuestras destrezas motoras, habilidades cognitivas, experiencias, emociones y nuestra propia identidad, dependen fundamentalmente de lo que recordamos. No es difícil imaginarse lo devastador que sería si nuestra memoria fuera borrada completamente.

En 1991, mientras cursábamos quinto año, Jorge Alberto Espinosa Reyes, Diego Andrés Rodríguez Guerrero, Carlos Alberto Riveros Gómez, Jairo Zuliani Cifuentes y yo, acompañados de Fabio Alonso Pedraza Castañeda, quien cursaba cuarto año, respondimos al desafío de uno de los profesores de cirugía general del *Hospital Militar Central* de Bogotá más dedicados a su trabajo, el Dr. Ballesteros (q.e.p.d), creando la *Revista Med*. Siete meses de intenso trabajo de estudiantes de todos los niveles, con el apoyo de profesores, directivas, la Asociación de Exalumnos de la Escuela Militar de Medicina (AEXEMIM) y la Asociación de Amigos de la Escuela Militar de Medicina (ASAEM), hicieron realidad la creación de una publicación científica que fomentara y difundiera la investigación realizada en nuestra Facultad de Medicina y en el Hospital Militar Central. Desde entonces la *Revista Med* no ha dejado de publicarse y gracias a consecutivas generaciones de directivas, profesores y estudiantes, ha seguido ascendiendo en su alcance científico a nivel nacional e internacional.

El primer semestre de internado en el Hospital Militar Central, me enseñó los principios de manejo médico en

condiciones ideales. El segundo semestre en el Hospital Regional de Villavicencio, me preparó para ejercer la medicina de acuerdo a la realidad de la mayoría del País, lo cual fue muy útil durante mi servicio rural en el Hospital Local de La Macarena, Meta, en medio de la selva Colombiana. Mi ferviente deseo de curar, aliviar y consolar dio como resultado cifras de prestación de servicios médicos sin precedentes en la corta historia de este Hospital Local. Esta arriesgada inmersión en la realidad del País me hizo entender que la salud de los colombianos depende más de su nivel de educación, de su medio ambiente, de sus hábitos y de los recursos y las políticas de salud local y nacional, que de los profesionales de la salud que tratan de ayudar cuando todo lo anterior no es óptimo.

Una de las maneras más efectivas de aprender es enseñar; por eso al volver de mi servicio rural, trabajé por cinco años en mi consultorio particular en Bogotá y me vinculé como docente de Neuroanatomía y Neurofisiología en la Fundación Universitaria Konrad Lorenz por un año. La oportunidad de enseñar los conocimientos más recientes de cómo la misteriosa mente es producto del funcionamiento del cerebro, incrementó de manera significativa mi interés en Neurociencias. Allí se solidificó la intensa curiosidad que nació durante mi primer año en mis estudios de medicina: ¿cómo es que el cerebro nos permite pensar, sentir, comportar, aprender y soñar?

En 1997 me fui a Nueva York, donde aprendí inglés, tomé varios cursos de actualización médica y luego de estudiar por 18 meses aprobé los exámenes USMLE. Por dos años fui intérprete médico voluntario en el *New York Presbyterian Hospital* facilitando la comunicación médico-paciente cuando los pacientes no hablaban inglés. Fue entonces cuando conocí a Ángela María Jaramillo Suarez, Psicóloga graduada de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali, con quien hiciera el pacto mutuo de ayudarnos, por el resto de nuestras vidas, a hacer nuestros sueños realidad.

Con el firme deseo de continuar aprendiendo sobre el funcionamiento del cerebro, tomé clases de Neurociencias en el programa de postgrado de la *City University of New York* y trabajé como asistente de investigación en el laboratorio del Doctor Eric R. Kandel en la Universidad de Columbia, quien es psiquiatra y neurocientífico nacido en Viena, y premio Nóbel en medicina y fisiología en el año 2000 por el descubrimiento de las bases fisiológicas de la memoria a nivel neuronal. En su laboratorio, mientras corría experimentos de neurofisiología en rebanadas de hipocampo, para buscar las

bases moleculares de la memoria a largo plazo en un modelo animal genéticamente modificado, sentía que todas las decisiones que había tomado en mi vida hasta ese momento, habían sido las correctas. Los resultados de este proyecto fueron publicados en el 2003 por el Dr. Kandel y su grupo de investigadores, y en el cual fui coautor, en *Neuron*, (actualmente *Nature and Science*), que es la revista con mayor influencia en al área de neurociencias. Haber trabajado en el laboratorio de un científico galardonado con el premio Nobel de Medicina ha sido la experiencia académica más enriquecedora de mi vida.

Vivir de muy cerca los atentados al *World Trade Center* del 11 de Septiembre de 2001, me hizo decidir viajar a Canadá a cursar estudios de postgrado en Neurociencias (Máster en Ciencias) en la Universidad de *British Columbia* (UBC), una de las 35 mejores universidades del mundo, en Vancouver, una de las ciudades con mejor calidad de vida del mundo. A mi ingreso a este programa, la UBC me otorgó el premio para estudiantes de postgrado en el 2002. Esta beca es otorgada a los nuevos estudiantes de postgrado con más alto nivel académico y con mayor potencial de hacer una contribución significativa en el área de investigación. Fue sorprendente saber que yo era el segundo latinoamericano en graduarse de este programa académico y el primer colombiano. Durante mis estudios, también trabajé como asistente docente en el departamento de Química.

Durante mis estudios en el *Pacific Parkinson's Research Center*, uno de los centros líderes de investigación en Enfermedad de Parkinson, investigué el potencial terapéutico de trasplantes intracerebrales de células epiteliales de la retina en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. La primera evidencia de recuperación funcional, en un modelo animal usando pruebas de comportamiento motor relevantes clínicamente, fue publicada en dos artículos científicos en la *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* en el 2007 en los cuales soy primer y segundo autor. Un estudio paralelo usando tomografía por emisión de positrones (PET), autoradiografía y pruebas de comportamiento, estableció por primera vez la correlación de estos tres parámetros en la valoración de la integridad del sistema dopaminérgico en el mismo modelo animal de enfermedad de Parkinson. Los resultados de este estudio fueron publicados en la revista *Molecular Imaging and Biology* en el 2006. En conjunto, estos resultados sirvieron de soporte para el estudio clínico multicéntrico doble-cego para determinar la efectividad terapéutica de trasplantes intracerebrales de células epiteliales de la retina en

pacientes con enfermedad de Parkinson que se está realizando en este momento.

Desde el 2006 trabajo como investigador científico en el área de Neurociencias en el *Child and Family Research Institute* de UBC, como parte de un equipo multidisciplinario liderado por la Dra. Ruth E. Grunau. Este grupo tiene como objetivo principal, investigar el impacto del estrés asociado a la prematurez extrema en las habilidades cognitivas, en particular atención y memoria. Estamos usando magnetoencefalografía para buscar las diferencias en actividad electromagnética cerebral durante una prueba de memoria visoespacial en niños de 7 años que nacieron con prematurez extrema. Resultados preliminares de este estudio se publicaron en el 2006, en la *International Congress Series* de la 15va Conferencia Internacional en Biomagnetismo. Otro objetivo es el estudio de interacciones entre factores genéticos y ambientales, lo cual ofrece una oportunidad única para

aprender más no solo sobre el fascinante funcionamiento del cerebro, sino también sobre nuestro propio lugar en el universo como seres inteligentes.

Finalmente, a las futuras generaciones de médicos y científicos les quisiera decir que se den permiso de soñar cosas grandes, que siempre encuentren una mejor manera de hacer lo que hacen, que escuchen la voz de la experiencia atentamente pero no ciegamente, que cultiven el desarrollo de un pensamiento crítico y sin prejuicios, que desarrollen una insaciable curiosidad, que lean todos los días de su vida, que determinen lo que realmente quieren ser y lo persigan, que encuentren un ejemplo a seguir y que lo sigan, que asuman la responsabilidad de ser ejemplo para las siguientes generaciones, que planeen todo con mucha anticipación, que nunca se den por vencidos al perseguir sus sueños, que no solo crean y planeen sino que actúen, que no traten de ser los mejores, sino lo mejor que pueden ser y finalmente, que vivan intensamente, pero no apresuradamente.



## ¿DÓNDE ESTÁN NUESTROS EGRESADOS?

MARTHA LUCÍA TORRES CH<sup>1</sup> Y JAVIER AMAYA<sup>2</sup>

En este número se publican las entrevistas realizadas a cuatro exalumnos: los Drs. Angel Mauricio Mayor y Germán Chamorro egresados en el año 1986, la Dra. Marcela Urrego egresada en 1991 y el Dr. Freddy Rincón egresado en 1996.

### I. Entrevistas

#### 1. ¿Después de haberse graduado como médico de la Universidad Militar Nueva Granada, cuál ha sido su trayectoria? ¿Ha recibido distinciones académicas o laborales? ¿Cuál es su trabajo actual?

**Dr. Mayor:** “En primer lugar debo agradecer el honor de poder colaborar en la publicación de la revista *Semilleros Med* de mi siempre recordada Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG).

Luego de graduarme de la UMNG emigré a Puerto Rico. Allí me incorporé al Departamento de Salud donde me enfoqué en el área de la medicina preventiva, específicamente en las enfermedades infecciosas. De 1989 al 1990 fui director de la Subunidad de Salud Pública de la Perla en San Juan, Puerto Rico. En 1991 me incorporé al instituto de SIDA de la misma ciudad, en donde inicié mi carrera en investigación. Para esta misma fecha inicié la Maestría en Ciencia (en epidemiología), en el Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico, la cual la finalicé en 1994 obteniendo una mención “*Magna Cum Lade*”. Durante los años 1991 y 1992 forme parte del “*National Dean's List*” en su edición anual 15 y 16, donde se recopilan los nombres de los estudiantes con mayores promedios de los Estados Unidos. A partir de 1996 me incorporé al Departamento de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Caribe (UCC), en Bayamón, Puerto Rico, en donde me desempeñé como catedrático auxiliar y participo activamente en el área de la investigación con un mayor énfasis en VIH/SIDA y sus condiciones asociadas, incluyendo hepatitis, cáncer, problemas renales entre otros. Desde el 2005 soy catedrático asociado del Departamento de

Medicina Interna del Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico, en la sección de Reumatología. En esta área he participado en estudios relacionados con Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y otras enfermedades autoinmunes. Como podrán observar, la mayor parte de mi carrera ha estado ligada a las áreas de la investigación y epidemiología, por lo cual he tenido la oportunidad y el privilegio de participar en más de 35 presentaciones en y fuera de los Estados Unidos. Además he sido autor o coautor en más de 23 artículos publicados en revistas científicas. Actualmente soy el investigador principal de un proyecto de Hepatitis C en VIH SIDA, patrocinado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH: *National Institute of Health*). Simultáneamente participo en el desarrollo y la coordinación de un programa de certificación para coordinadores de investigación clínica en la UCC”.

**Dr. Chamorro:** “Trabajé como Médico de Urgencias en el Hospital Militar de Bogotá y en Urgencias de la Secretaria de Salud de Bogotá por cuatro y dos años respectivamente. Acepté una invitación de la industria médica y farmacéutica para trabajar en el sector privado e inicié una carrera que lleva ya 16 años. Una vez en este sector tuve que estudiar otras áreas y por eso realicé una especialización en Mercadeo y diplomados en varias áreas como Finanzas, Investigación de Mercados, Negociación y en general temas relacionados con el área comercial.

He trabajado en diferentes empresas multinacionales en las cuales he tenido la oportunidad de tener experiencia en el área médica, mercadeo, ventas, comercial y he ocupado diferentes cargos en diferentes países como Colombia, Ecuador y Estados Unidos. Siempre enfocado en el área Andina o en América Latina. Actualmente soy el Director de Ventas de América Latina en *Novartis Oncology*, con sede en *New Jersey, US*.

He recibido varias distinciones en mis trabajos como reconocimiento al país de mayor crecimiento en ventas a nivel mundial y premio mundial a la excelencia en

<sup>1</sup> Docente de Ciencias Básicas.

<sup>2</sup> Estudiante IX semestre.

ventas que se otorga anualmente a una persona de toda la corporación”.

**Dra. Urrego:** “Realicé mi rural con la FAC en CATAM, posteriormente viajé a London Ontario, Canadá donde realice un “*Visiting Physician*” y el entrenamiento en ACLS y ATLS; luego regresé y realicé mi entrenamiento en Medicina Interna en la Pontificia Universidad Javeriana, donde fui Jefe de Residentes en mi tercer año de residencia (1996). Inicié labores como docente del área de Semiología de la Universidad Militar Nueva Granada y como Médico Internista del Hospital Simón Bolívar. En el año 1998 inicié mi subespecialidad de Hematología y Oncología Clínica en la Pontificia Universidad Javeriana y el Instituto Nacional de Cancerología y durante ella fui jefe de residentes y docente del programa de Medicina Interna. Ejercí como Hemato-Oncóloga en el Hospital Central de la Policía y en la Unidad de Trasplante de Medula Ósea de la Clínica de Marly hasta octubre del 2001 cuando me trasladé a la ciudad de Cali, en donde inicié labores como subespecialista en Hemato-Oncología en la Clínica Fundación Valle del Lili ocupando el cargo de Jefe de la Unidad de Cáncer y fui docente del programa de Medicina Interna del CES. He participado en 17 trabajos internacionales como investigador principal. En el momento ejerzo en el Centro Médico Imbanaco de la misma ciudad y fui la presidenta del Congreso Nacional de Cancer: “CONGRESO CANCER 2008”.

**Dr. Rincón:** “Después de graduarme en 1996 hice mi Servicio Social Obligatorio en el SAMU de la Cruz Roja Colombiana, en Bogotá. Siempre becado, realicé estudios no formales de post-gradó en Biología Vascular en la Universidad de Medicina y Odontología de *New Jersey* en *Newark* y adelante la especialización en Medicina Interna en el Hospital Lincoln en el Bronx. Luego me formé como Neurólogo en el Instituto Neurológico de *New York* y realicé varias sub-especializaciones en Cuidado Intensivo Neurológico y Neurología Vascular en el Hospital *Columbia-Presbyterian* en *New Cork*, en donde Stephan Mayer y Ralph Sacco fueron mis mentores. Finalmente me entrené en Cuidado Intensivo Médico con R. Phillip Dellinger y Joseph Parrillo en el Hospital Universitario *Cooper de Camden*, en *New Jersey* donde me desempeñé como Instructor Clínico en Medicina Interna y Neurología. Además, fui becario del “*National Institutes of Health*” (NIH) durante dos años y recibí la prestigiosa beca “SPOTRIAS” del “*National Institutes of Neurological Disorders and Stroke*” (NINDS). Además hice dos maestrías, la primera en Epidemiología Clínica en la Universidad de Columbia y la segunda en Bioética Médica en la Universidad de Pennsylvania. Soy *Fellow*

del Colegio Americano de Médicos (ACP) y miembro de la Sociedad Americana de Cuidado Crítico (SCCM) y de la Academia Americana de Neurología (AAN)”.

## 2. ¿Pertenece a alguna asociación o junta directiva de alguna organización? ¿Cuál?

**Dr. Mayor:** “American Public Health Association (APHA); Association of Clinical Research Professionals (ACRP) y International AIDS Society (IAS)”.

**Dr. Chamorro:** “Soy ex-presidente de Aexemim (Asociación de Exalumnos de la Escuela Militar de Medicina)”.

**Dra. Urrego:** “Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología Clínica (Miembro de la Junta Directiva – Vocal); Academia Colombiana de Medicina Interna (Capítulo Central - Miembro Activo); European Society of Medical Oncology (Miembro); International Association for the study of Lung Cancer (IASLC - Miembro) y Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (Miembro)”.

**Dr. Rincón:** “2000 - Fellow, American College of Physicians (ACP); 2000 - Miembro, American Medical Association (AMA); 2005 - Miembro, American Academy of Neurology (AAN); 2005 - Miembro, Society of Critical Care Medicine (SCCM) y 2005 - Miembro, Neurocritical Care Society (NCS)”

## 3. ¿Qué ha sabido de su facultad en los últimos 6 meses?

**Dr. Mayor:** “En realidad muy poco”.

**Dr. Chamorro:** “En realidad no mucho. Tal vez por estar viviendo fuera del país he tenido poco acceso a la información más reciente”.

**Dra. Urrego:** “He escuchado sobre el apoyo a los cursos de cirugía con nuevas tecnologías y lo relacionado a los avances en la Revista *Med*”.

**Dr. Rincón:** “Las últimas noticias que recibí de la Universidad y de la Facultad fueron a través de la Dra. Carmen Morlás quien ha mantenido constante comunicación conmigo y me ha contado de los progresos, cambios y actualizaciones en la Facultad de Medicina. Asimismo, recibí noticias del fallecimiento de mi mentor el Dr. Abraham Lechter a través del diario *El Tiempo* y del reciente homenaje en su honor por parte del Hospital Militar y la Facultad”.

#### 4. Basado en su experiencia profesional, que consejos daría a los actuales estudiantes de la facultad de medicina de la UMNG

**Dr. Mayor:** “El campo de la medicina está cada día más enfocado a la investigación, especialmente a la investigación clínica. La mayor parte de programas doctorales y post doctorales de los Estados Unidos están exigiendo cada día más experiencia en investigación a sus futuros candidatos y a su facultad médica. Consecuentemente, exhorto a los estudiantes de la facultad de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG) a que participen más activamente en investigación durante todas las fases de su carrera médica. El inicio temprano y la constancia en esta área de trabajo serán de suma importancia para su futuro profesional.

Mucha suerte a esos nuevos colegas que como yo tuvimos la oportunidad, el privilegio y el honor de haber estudiado en esta gran institución”.

**Dr. Chamorro:** “El límite del progreso se lo pone uno mismo. No hay desafíos inalcanzables para quien persevera en lograrlos. La medicina o mejor la salud, es un área de permanente cambio y ese dinamismo genera dos situaciones: una es el efecto lógico que nos motiva al permanente desarrollo para estar actualizados y la segunda, es la oportunidad que todos estos cambios traen ofreciendo nuevas oportunidades de desarrollo. Por último no podría dejar de mencionar la importancia de tener siempre el bienestar de los pacientes como inspiradores de nuestro trabajo diario”.

**Dra. Urrego:** “Considero que el médico de ahora debe:

- Rescatar la semiología, para tener una práctica y un juicio clínico adecuados que lo lleven a diagnósticos mas precisos.
- Procurar abrir fronteras pero no para irse del país sino para aportar experiencias adquiridas en el extranjero y aplicarlas a nuestra realidad.
- No olvidar que su razón de ser son los pacientes, dedicarles tiempo y poner lo mejor de uno en cada paciente que se tenga.
- Buscar siempre el por qué de las cosas, no quedarse en lo superficial; el médico que deja de preguntarse y cree saberlo todo seguramente será a lo largo del camino el que menos conocimiento tendrá.
- Ser crítico, no todo lo que está en Internet sirve; la Medicina es una ciencia y por lo tanto deben buscarse las fuentes fidedignas para aprender; es im-

portante la medicina basada en la evidencia PERO sin perder el saber que tenemos, un ser humano en cada paciente”.

**Dr. Rincón:** “Creo que los profesionales en Medicina han elegido la mejor carrera profesional en el mundo ya que brinda la oportunidad de conciliar un perfil académico y humanístico al mismo tiempo. Los profesionales médicos de la UMNG también tienen la opción de servir en las FFAA., una oportunidad que siempre consideré por la ventaja de viajar, conocer, y participar en diferentes aspectos de la práctica médica en Colombia siendo patrocinado por una de las más respetadas instituciones en el país y el mundo entero. Mi consejo para los nuevos Médicos y Cirujanos de la UMNG es que cualquiera que sea su meta u objetivo, siempre sean persistentes, pacientes, y en el mejor espíritu de la UMNG, que siempre realicen sus proyectos con excelencia y dedicación”.

#### 5. ¿En qué año se graduó?

**Dr. Mayor:** 1986.  
amayor@rcm.upr.edu

**Dr. Chamorro:** 1986.  
gchamorro80@hotmail.com

**Dra. Urrego:** 1991.  
murrego@telesat.com.co

**Dr. Rincón:** 1996.  
Fr2034@gmail.com

## II. Egresados

### De la tercera promoción

CÉSAR ERNESTO ARANGO P.: Ortopedista y Traumatólogo. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Ortopedia, Hospital Militar Central, Bogotá.

JUAN PABLO BORRERO: Ortopedista y Traumatólogo. *Lugar de trabajo actual:* Ortopedia y Prótesis del Hospital Militar Central, Bogotá.

SILVIA CHAHIN F: Endocrinóloga pediatra. *Lugar de trabajo actual:* Fundación Cardio Infantil Calle 163 A No. 13 B-60, Consultorio “El Bosque” Calle 134 No. 7 B-83 Cons. 905 Telefax: 571 6331812 Tel. 5231806.  
chahinsilvia@hotmail.com

GERMÁN CHAMORRO: Mercadeo y Finanzas. *Lugar de trabajo actual:* Director de Ventas de America Latina en *Novartis Oncology*, con sede en New Jersey, US. gchamorro80@hotmail.com

STUART HOSIE: Cirujano pediatra, Hospitales Universitarios de Düsseldorf y Mannheim, R.F.Alemana. *Lugar de trabajo actual:* Hospital München Schwabing, Technische Universität, Munich, R.F. Alemana. s.hosie@tum.de

SANTIAGO LÓPEZ B: Internista, Infectólogo, Epidemiólogo. TF(r) ARC. *Lugar de trabajo actual:* Clínica del Country. lopezba33@hotmail.com

ANGEL MAURICIO MAYOR: M. Sc. en Ciencias (Epidemiología). *Lugar de trabajo actual:* Departamento de Medicina Interna de la Escuela de Medicina del la Universidad Central del Caribe (UCC), Bayamón, Puerto Rico y Departamento de Medicina Interna, sección de Reumatología del Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico. amayor@rcm.upr.edu

MAURICIO ALEXIS PARRA C: Cirujano general y especialización en Docencia Universitaria. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Cirugía General, Hospital Militar Central, Bogotá. mauparra@yahoo.com

FABIO ALONSO SUÁREZ R. Ortopedista y traumatólogo. Fellow mano-miembro superior U. de Missisipi, Cirugía reconstructiva Massgen Hospital-Harvard. Coronel (r) E.J.N. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Ortopedia, Hospital Militar Central, Bogotá. fassr@gmail.com

### De la sexta promoción (1990)

MARÍA DULCE CARDOZO: Otorrinolaringóloga. *Lugar de trabajo actual:* Hospital Militar Central, Bogotá y FCI. nuny@cablenet.com

EDGAR CLAVIJO: Ortopedista y traumatólogo. *Lugar de trabajo actual:* Jefe del Servicio de Ortopedia, Hospital Militar Central, Bogotá.

JUAN CARLOS LUQUE: Neurocirujano. *Lugar de trabajo actual:* Jefe Servicio de Neurocirugía, Hospital Militar Central, Bogotá.

EDGAR IVÁN MORALES: Oftalmólogo, Retina. Coronel FAC. *Lugar de trabajo actual:* Jefe Servicio de Oftalmología, Hospital Militar Central, Bogotá. ivanmorales@gmail.com

SARA EDITH MORENO: Oftalmóloga. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Oftalmología, Hospital Militar Central, Bogotá. lmejia3@telmex.net.co

LUIS EDUARDO NIETO: Cirujano plástico. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Militar Central, Bogotá.

LUIS CARLOS RINCÓN L.: Cirujano pediatra. Teniente Coronel EJC. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá. luis.rincón@umng.edu.co

JUAN ENRIQUE RIVERA: Radiólogo. *Lugar de trabajo actual:* Clínica de la Mujer, Bogotá.

RICARDO SILVA: Otorrinolaringólogo. *Lugar de trabajo actual:* Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Militar Central, Bogotá.

RICARDO TÉLLEZ: Cardiólogo Pediatra. cardiopediatriainvasiva@hotmail.com

### De la séptima promoción (1991)

FARID BUITRAGO S.: Ginecóloga y obstetra - Mastología. *Lugar de trabajo actual:* Secretaría de Salud del Distrito Federal – Brasilia -Brasil. faridbuitrago@gmail.com, fbuitrago@correioweb.com.br

IVÁN CEPEDA: M. Sc. en Ciencias (Neurociencias). *Lugar de trabajo actual:* investigador científico en el área de Neurociencias en el Child and Family Research Institute de la Universidad de British Columbia. ivancepeda1@hotmail.com

SANDRA CELY: Developmental and Behavioral Pediatrics. *Lugar de trabajo actual:* Center for child development, Florida Hospital, Orlando FL, USA. mscely@hotmail.com

MARIO FERNANDO ESCOBAR: Internista, Medicina Crítica y Epidemiología. *Lugar de trabajo actual:* Universidad El Bosque y Clínica El Bosque. mariofescobar@hotmail.com, medicinainterna@clinicaelbosque.com.co

¿DÓNDE ESTÁN NUESTROS EGRESADOS?

JORGE ESPINOSA: Otorrinolaringólogo, Fellow em Cirugía Plástica de cara y especialista em educación médica. *Lugar de trabajo actual:* Coordinador del Servicio de Otorrinolaringología, Universidad de la Sabana  
jorgespinosa@cirugiafacial.com,  
espinosanieto@hotmail.com

DIEGO ANDRÉS RODRÍGUEZ: Internista, Cardiólogo adultos. *Lugar de trabajo actual:* Jefe del Servicio de arritmias y estimulación cardíaca de la Fundación Santa Fe, Bogotá y docente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes.  
diegoand@yahoo.com

MARCELA URREGO: Internista. Hematología-Oncología Clínica. Diplomado Epidemiología Clínica. *Lugar de trabajo actual:* Centro Médico Imbanaco.  
murrego@telesat.com.co

MARTHA P. VELANDIA G.: Maestría en epidemiología. *Lugar de trabajo actual:* Coordinadora del programa ampliado de inmunizaciones, Ministerio de la Protección Social.  
mpvelandia@gmail.com

JAIRO ZULIANI: Pediatra. *Lugar de trabajo actual:* Unidad de Recién Nacidos del Hospital Central de la Policía y Clínica del Country.  
jzuliani@telesat.com.co

Invitamos a los exalumnos que estén interesados en publicar la información actualizada sobre estudios de posgrado, lugar de trabajo y correo electrónico, escriban a: [revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co)

**DIAGNÓSTICO PACIENTE IMAGINARIO 3:** sida.



## ENTORNO

### LOS PREMIOS NOBEL EN MEDICINA Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO DE NUEVAS TÉCNICAS TERAPÉUTICAS Y EN EL DIAGNÓSTICO

ANDRÉS CAMILO PRIETO  
Estudiante IV Semestre

Los premios Nobel, otorgados desde 1901, han constituido un hito importante a lo largo de la historia mundial. Fue creado por el químico e ingeniero sueco Alfred Nobel, quien inventó la dinamita y el detonador de fulminato de mercurio para cargas de nitroglicerina mejorando el transporte y eficacia explosiva de este material. En los últimos años de su vida Alfred Nobel quiso enmendar las terribles consecuencias de algunos de sus inventos dedicando su inmensa fortuna a conceder premios a personas que hubieran prestado a la humanidad los mayores servicios buscando la paz y la armonía entre pueblos, decisión que tomó un año antes de su muerte en 1896 (1). Este premio también es otorgado a los profesionales que se destacan por su labor en investigación, ciencia y cultura.

En este número de la revista *Semilleros Med* se inicia una nueva columna “Los premios nobel en medicina y su importancia en el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico” y se comienza haciendo mención al premio del año 2009, que fue otorgado a tres científicos: **Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak**, quienes con su gran dedicación y esfuerzo descubrieron la enzima telomerasa y sus implicaciones en el envejecimiento y el cáncer. A partir del siguiente volumen se empezará a describir brevemente los trabajos realizados por los ganadores de los premios nobel en medicina desde 1901 hasta la fecha.

Unas de las grandes interrogantes en la biología han sido ¿cómo es que son copiados los cromosomas en su totalidad durante la división celular? y ¿cómo se protegen para evitar su degradación? En los años 30 los genetistas Hermann Joseph Muller y Barbara McClintock descubrieron que en las terminaciones cromosómicas había unas estructuras especializadas que impedían la “adhesión” entre ellos: los telómeros (2). El aporte de **Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak** fue la descripción de su verdadera función: dar estabilidad estructural a los cromosomas evitando la degradación del DNA durante la división celular, y que la enzima que participa en la replicación de estas estructuras al final de la fase S durante el ciclo celular es la telomerasa, una

ribonucleoproteína y para que sea activa requiere tanto de la parte proteínica como del ARN (3,4,5,6). Así, a lo largo de la vida, las células del organismo que están en constante división, sufren un acortamiento de los telómeros teniendo como consecuencia una disminución en la división o su muerte, con excepción de las células cancerosas que al producir telomerasas contrarrestan este efecto (7).

En la fase inicial de su investigación, Elizabeth Blackburn al estudiar los cromosomas de *Tetrahymena*, un protozoo ciliado, identificó una secuencia de ADN, CCCCAA, que se repetía varias veces en los extremos de los cromosomas, pero su función no era clara (5,8). Al mismo tiempo, Jack Szostak observó que cuando una molécula de ADN lineal, un tipo de minicromosoma, era introducido en las células de levadura se degradaba rápidamente, pero cuando se introducía el ADN de *Tetrahymena*, los cromosomas no se degradaban, demostrándose la existencia de un mecanismo fundamental: la secuencia de ADN de los telómeros protegen los cromosomas de la degradación; estos resultados fueron publicados en 1982 (4,8).

Una estudiante de posgrado **Carol W. Greider**, bajo la supervisión de la Dra. Blackburn, empezó a investigar si la formación del ADN de los telómeros podría ser debido a una enzima desconocida. El día de Navidad de 1984, observaron los signos de actividad enzimática en un extracto celular, purificaron la enzima, la analizaron para ver su composición (ARN y proteínas) y la llamaron telomerasa (4,5,6).

El siguiente paso de los científicos fue comenzar a investigar que papel desempeñan en la célula los telómeros. El grupo de Szostak identificó células de levadura con mutaciones que dieron lugar a una reducción gradual de los telómeros. Estas células crecieron poco y finalmente dejaron de dividirse, razón por la cual se llegó a la conclusión que los telómeros y las telomerasas son muy importantes en la “supervivencia” celular (2).

Este importante descubrimiento que los ha hecho acreedores del premio nobel número 100 otorgado por el

Instituto Karolinska, de Estocolmo, y de 10 millones de coronas suecas (US\$ 1,4 millones), da a la humanidad nuevas expectativas terapéutica para una enfermedad tan devastadora como es el cáncer.

Además del cáncer, se sabe que algunas enfermedades hereditarias pueden ser causadas por defectos de la telomerasa, como son ciertas enfermedades hereditarias de la piel y los pulmones y ciertos tipos de anemia aplásica congénita, en la que las divisiones celulares insuficientes de las células madre en la médula ósea producen una anemia grave (10).

**Elizabeth H. Blackburn** nació en 1948 en Hobart, Tasmania, Australia. Después de los estudios de pregrado en la Universidad de Melbourne, obtuvo su doctorado en 1975 en la Universidad de Cambridge, Inglaterra, y fue investigador Postdoctoral en Biología Molecular y Celular en la Universidad de Yale, *New Haven*, EE.UU. Desde 1990 ha trabajado en la Universidad de California de San Francisco, inicialmente en el departamento de Microbiología e Inmunología y actualmente en el departamento de Bioquímica y Biofísica. También es *Bellow* en el *Salk Institute* (8).

**Carol W. Greider** nació en 1961 en San Diego, California, EE.UU. Estudió Biología en la Universidad de California en Santa Bárbara y en Berkeley, donde obtuvo su doctorado en Biología Molecular en 1987 y la Dra. Blackburn fue su supervisora. Después de una investigación postdoctoral en el

Laboratorio *Cold Spring Harbor*, fue nombrado en 1997 profesor en el departamento de Biología Molecular y Genética en *Johns Hopkins University, School of Medicine* en Baltimore (8).

**Jack W. Szostak** nació en 1952 en Londres, Reino Unido. Estudió Biología en la Universidad McGill en Montreal y en la Universidad de Cornell en Ithaca, Nueva York, donde recibió su doctorado en Bioquímica en 1977. Ha estado en la Escuela de Medicina de Harvard desde 1979 y es actualmente profesor de Genética en el *Massachusetts General Hospital* en Boston (8).

## Referencias

1. Alfred Nobel, el hombre que descubrió la dinamita. <http://www.portalplanetasedna.com.ar/nobel.htm>.
2. Chuairé L. Telómeros y telomerasa: breve recuento de una historia iniciada por Hermann Muller y Bárbara McClinton. *Colombia Médica* 2006; 37(4):332-335.
3. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congénita, stem cells and telomeres. *Bichim Biophys acta*. 2009; 1792(4):371-379.
4. Cech T. R. Beginning to Understand the End of the Chromosome. *Review. Cell*. 2004; 116:273-279.
5. Greider C. W. and Blackburn E. H. Identification of a Specific Telomere Terminal Transferase Activity in Tetrahymena Extracts. *Cell*. 1985; 43:405-413.
6. Blackburn E. H. Telomeres: Do the Ends Justify the Means? *Cell*. 1984; 37:7-8.
7. Arvelo F, Morales A. Telomero, Telomerasa y Cáncer. *Acta Científica Venezolana*. 2004; 55: 288-303.
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2009](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009).
9. Hernández R. A. Telómeros y Telomerasas. *Rev Cubana Invest Biomed*. 1999;18(2):121-9.
10. Lansdorp P. Telomeres and disease. *The EMBO Journal*. 2009; 28: 2532-2540.

## SABÍA USTED QUE...

ALEJANDRO ESPINAL MARTÍNEZ<sup>1</sup>

Mientras la epidemia de cólera asiático aterrorizaba y cobraba miles de vidas en América hacia 1833, nació en Cuba el 3 de Diciembre del mismo año, Carlos Juan Finlay, representativo personaje de la Medicina Tropical, catalogado por la UNESCO como uno de los seis Microbiólogos más importantes de la Historia por sus aportes en el campo de la transmisión y control de la Fiebre Amarilla. En su honor, en la actualidad cada año se celebra el día panamericano del Médico en la fecha de su natalicio.

<sup>1</sup> Estudiante VIII semestre.

## CONGRESOS DE MEDICINA 2009

LUZ DAYANIS PINZÓN G.<sup>1</sup> Y BEATRÍZ PESCADOR<sup>2</sup>

### **XX Congreso estudiantil Colombiano de Investigación Médica- CECIM**

Armenia-Quindío-Colombia  
Universidad del Quindío  
Mayo 6 al 9 de 2009.  
Informes: [www.xxcecim2009.org](http://www.xxcecim2009.org)

### **IX Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas**

Cali – Valle del Cauca  
Centro de eventos Valle del Pacifico  
Mayo 27 al 30 de 2009.  
Informes: <http://9congreso.acin.org/>

### **XXVI Congreso Colombiano de Pediatría Marco Danon**

Cartagena de Indias  
Centro de Convenciones Cartagena de Indias Julio Cesar Turbay Ayala  
Julio 2 al 4 de 2009.  
Informes: <http://www.scp.com.co/>

### **XXXV Congreso Nacional Avances en Cirugía**

Asociación Colombia de Cirugía  
Medellín- Colombia  
Hotel Intercontinental  
Agosto 18 al 21 de 2009.  
Informes: [info@ascolcirugia.org](mailto:info@ascolcirugia.org)

### **Simposio de Cirugía. Endoscopia: Una Visión Quirúrgica**

Asociación Colombiana de Cirugía.  
Medellín – Colombia  
Hotel Intercontinental  
Abril 24 al 25 de 2009.  
Informes: [info@ascolcirugia.org](mailto:info@ascolcirugia.org)

### **Congreso Intermedio. Cirugía Metabólica: Nuevas fronteras**

Asociación Colombiana de Cirugía  
Bogotá – Colombia  
Hotel Cosmos 100  
Abril 14 al 16 de 2009.  
Informes: [info@ascolcirugia.org](mailto:info@ascolcirugia.org)

### **Congreso Nacional SCCOT, Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología**

Cartagena de Indias  
Centro de Convenciones Cartagena de Indias Julio Cesar Turbay Ayala  
Abril 29 al 2 de Mayo de 2009.  
Informes: [www.sccot.org.co](http://www.sccot.org.co)

### **XXXII Congreso Nacional de Cirugía Plástica**

Barranquilla  
20-23 de Mayo 2009.  
Informes: [blanca.casas@cirugiaplastica.org.co](mailto:blanca.casas@cirugiaplastica.org.co)

### **XXII Congreso ACMI – ACP Hipertensión Arterial**

Asociación Colombiana de Medicina Interna y *American College of Physicians*  
Pereira- Colombia  
Centro de Convenciones Hotel de Pereira  
13, 14 y 15 de Agosto 2009.  
Informes: [www.acmi.org.co](http://www.acmi.org.co)

---

<sup>1</sup> Estudiante VIII Semestre.

<sup>2</sup> Docente de Ciencias Básicas.

## ASCEMCOL Y ACEMED UMNG UNA OPORTUNIDAD PARA NUESTROS ESTUDIANTES

JAVIER AMAYA\*

La Asociación de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina de Colombia (ASCEMCOL), es una organización no gubernamental sin ánimo de lucro, conformada por asociaciones científicas de estudiantes de medicina de las universidades de Colombia y con una trayectoria de 20 años en los cuales se han desarrollado múltiples proyectos en pro de la formación de estos estudiante en nuestro País.

Fundada en la ciudad de Barranquilla el 12 de febrero de 1989, con participación de las universidades de Caldas, de Cartagena, del Norte, del Quindío, de la Industrial de Santander, de la Surcolombiana, de la Tecnológica de Pereira, del CES de Medellín y de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME).

Para facilitar más con el cumplimiento de los objetivos de la Sociedad como son fortalecer, promover y coordinar las actividades de investigación científica y de extensión a la comunidad y promover en el estudiante de medicina una perspectiva de salud a nivel mundial, surge la iniciativa de vincular ASCEMCOL a las Sociedades internacionales como IFMSA (*International Federation of Medical Students' Associations*) y FELSOCM (Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina). Con estos nuevos vínculos se han podido establecer contactos para realizar intercambios con 90 países y con más de 600 universidades, con

el patrocinio de las respectivas facultades de medicina y organizado por los estudiantes.

Tanto las asociaciones nacionales como las internacionales han llegado a un consenso para trabajar en varios tópicos dentro de los que se encuentran: salud sexual y reproductiva, salud pública, derechos humanos y paz, educación médica e intercambios profesionales y en todos ellos, la investigación juega un papel fundamental. Los proyectos y las actividades ha desarrollar buscan fortalecer el proceso de formación de los estudiantes de Colombia y del mundo.

Por los motivos anteriormente mencionados, desde hace un año algunos estudiantes de la UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA hemos empezado el proceso de vinculación a ASCEMCOL, y así nace ACEMED-UMNG (Asociación de Estudiantes de Medicina de la UMNG) que funciona como una asociación de estudiantes para estudiantes y que con un arduo trabajo en un futuro no muy lejano, nos ayudará a tener una visión más globalizada de la nueva medicina, brindándonos innumerables oportunidades.

Para los integrantes de ACEMED-UMNG nos es grato presentarles a ustedes esta nueva iniciativa y queremos invitarlos a que se vinculen a ella.

---

\* Estudiante IX semestre.

## GUÍA PARA LOS AUTORES

Con el objeto de proporcionar una ayuda estructurada para la elaboración de un artículo, el editor y el grupo colaborador de edición 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 de publicaciones de la Facultad. Las recomendaciones para los articulistas fueron elaboradas y adaptadas con base en guías internacionales ampliamente reconocidas como son: *International Committee of Medical Journal Editors 2006*, *Students Biomedical Journal 2000*, *World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2006* (<http://www.icmje.org/>).

### 1. Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación en medio magnético junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo, más una copia escrita en papel tamaño carta, a doble espacio, enumeradas y letra arial 12.

Con el artículo se debe enviar el **FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN - REVISTA SEMILLEROS MED** diligenciado y una carta dirigida al editor en donde se presenta el artículo y se expresa el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores. El envío de este formato es un requisito indispensable en donde 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*; y se da autorización para la divulgación del mismo en la revista incluyendo la versión electrónica, con protección a sus derechos de autor. Debe aclararse que el artículo no ha sido publicado con anterioridad y deben además manifestar que en el manuscrito no hay plagio. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: nombre completo, documento de identidad, código institucional, último nivel académico, teléfono fijo y celular y dirección del correo electrónico. También deben indicar quien es el autor para correspondencia.

**Autoría:** Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que 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; y 3) la aprobación final de la versión que se enviará a publicación. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta se tome.

No debe infringirse el derecho a la intimidad de los pacientes, por ello debe contarse 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.

### 2. Requisitos para el envío de manuscritos:

- Revise la ordenación del documento: página del título con autor y datos del mismo, resumen con palabras clave en español e inglés, texto (introducción, desarrollo del tema, conclusiones

y agradecimientos, si es de pertinencia materiales y métodos, resultados y discusión) y referencias bibliográficas.

- Las tablas, figuras y gráficas con sus respectivas leyendas deben ser realizadas por el articulista, de no serlo (si es tomada de libros, Internet o revistas), debe presentarse adjunto la autorización del autor de la misma o de quien tenga los derechos sobre las mismas.
- El texto del artículo se imprimirá en papel blanco, tamaño carta y a una sola cara.
- La entrega de artículos se hará en forma de trabajo impreso, junto a CD etiquetado con formato y nombre de archivo. Debe incluir carpeta de los artículos citados en los dos medios y carta de autoría.
- Conserve una copia de todo el material enviado.

### 3. Contenido estructural del artículo

#### 3.1. Primera página:

La primera página del artículo debe contener:

a- El título en mayúscula el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación. b- el nombre de cada uno de los autores acompañados de su último grado académico y su afiliación institucional y dirección postal (debe estar incluido ciudad, departamento y país). c- nombre, dirección, fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

#### 3.2. Resumen y palabras clave:

El resumen debe redactarse en español e inglés; máximo 250 palabras. En él 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 a ser posible, su significación estadística y las principales conclusiones. Al final del resumen deberán agregar de tres a seis palabras clave que deben ayudar a los indicadores a clasificar el artículo. Para ello se debe consultar los términos enlistados en el *Medical Subject Headings (MeSH)* <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm> (para el inglés) y para las de español consultar DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud del índice de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) en <http://decs.bvs.br>

#### 3.3. Introducción:

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio o artículo de revisión. En esta sección del artículo se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias. No se colocarán datos o conclusiones. Dicha introducción no debe tener más de una página.

#### 3.4. Materiales y métodos:

Se describirá con claridad los materiales y métodos empleados con la 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:

Los resultados se presentan en una secuencia lógica. En el texto no se debe repetir los datos que están en las figuras y/o en las tablas. Enfátice solo las observaciones importantes.



### 3.6. Discusión y conclusiones

Se debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes y las conclusiones que se derivan de ellos. No se debe de repetir lo expresado en los resultados. Explique el significado de los resultados. Aquí se pueden incluir las recomendaciones cuando existan.

### 3.7. Agradecimientos:

Especificar las colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican autoría.

### 3.8. Referencias bibliográficas:

Las referencias o citas bibliográficas 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. El número mínimo de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% (como mínimo) ha de corresponder artículos científicos, 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 2002 en su gran mayoría, exceptuando los que son "clásicos" para determinado tema, y bases del trabajo que se esta realizando.

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que sean mencionados en el texto, utilizando números arábigos en superíndice y sin paréntesis. Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guión (ej: 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10). Si en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el 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 pero 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.

Esquema para las referencias: (<http://www.icmje.org/>)

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 seis primeros seguidos de la abreviatura et al.
2. Libros y monografías  
Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.  
Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura (2ª

ed.) Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro.

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.
4. Organización como autor  
Nombre de la organización. Título de la publicación. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año.
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 (12-15 de Noviembre de 2004). Lugar de realización: Asociación o institución organizadora del congreso; año.
6. Comunicación presentada en un Congreso, Jornadas, Simposios o Reuniones Científicas.  
Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; Año. Página inicial-final de la comunicación/ponencia.
3. Monografía en Internet  
Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [Monografía en Internet]\*. Edición. Lugar de publicación: Editor; Año [Fecha de consulta]. Dirección electrónica. \* Puede sustituirse por: [Monografía en línea], [Internet], [Libro en Internet].
4. Sede Web o Página principal de inicio de un sitio Web  
Autor/es. Título [Sede Web]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización; Fecha de acceso]. Dirección electrónica.  
\* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
5. 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.  
\* Puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].
6. 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.  
Puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

Para mayor información; no dude en comunicarse al correo revista. [semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:semillerosmed@unimilitar.edu.co), o consulte las normas de International Committee of Medical Journal Editors 2006 (<http://www.icmje.org/>), Students Biomedical Journal 2000, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2006: ([http://asp.medicinalegal.gov.co/medicina/Revista%2018%20No4/Normas\\_Vancouver.pdf](http://asp.medicinalegal.gov.co/medicina/Revista%2018%20No4/Normas_Vancouver.pdf))