

SEMILLEROS *Med*

Revista de la Facultad de Medicina
Universidad Militar Nueva Granada

DIRECTOR

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

COORDINADORA DE EDICIÓN

Beatriz Pescador Vargas
Docente Ciencias Básicas

EDITORA

Briyit Marcela García Rodríguez
Estudiante XI semestre

COEDITORES

Omar Javier Calixto Castaño
Estudiante X semestre
María Bernarda Iriarte Durán
Estudiante X semestre

COMITÉ EDITORIAL

Enrique Melgarejo Rojas, MD.
Editor Revista Med
Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.
Coordinadora de edición
Enrique Ardila Ardila, MD.
Coeditor Revista Med
Ernesto L. Ravelo Contreras, Ps.
Asesor Revista Med

GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN ESTUDIANTES

Jorge Enrique Castro P.
Andrés Camilo Prieto Forero
Andrés Felipe Velásquez
Iván Mauricio González Zambrano
Carlos Barrera
Heberth Bernal
Andrés Felipe Canro
Claudia Cárdenas Hernández
Lorena Franco Giraldo
Laura Linares Guevara
Sergio Gutiérrez
Andrea Hernández
Laura Méndez
Juan Sebastián Montoya Morales
Ana María Morales Flórez
Angélica María Pinzón

Juliana Andrea Arteaga Quintero
Julie Paola Sánchez Cárdenas
Cristian Murcia

COMITÉ CIENTÍFICO

Juan S. Bravo Ojeda, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Oscar Manrique Mogollón, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Iván A. Méndez Rodríguez M. Sc.
Docente Ciencias Básicas
Oscar Ortega Hernández, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Diana P. Pachón Barinas, M. Sc.
Docente Ciencias Básicas
Paul Rainer Gis, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Sandra Rodríguez Martín, B. Sc.
Docente Ciencias Básicas
Mayerli B. Rodríguez Martínez, MD.
Egresada Facultad de Medicina
Esteban Rodríguez Estupiñán, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Alfredo Uribe Ardila, MD.
Docente Ciencias Básicas
Yesid Fabián Mantilla Flórez, MD.
Egresado Facultad de Medicina

DISEÑO DE PORTADA

Luis Fernando Sastre
Egresado Facultad de Medicina

DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD

M. G.(R) Eduardo Antonio Herrera Berbel
Rector
B.G. (R) Alberto Bravo Silva
Vicerrector General
Dra. Sonia Ospino Gómez
Vicerrectora Administrativo
Dra. Martha Lucía Bahamón Jara
Vicerrectora Académica
Dra. Jacqueline Blanco Blanco
Vicerrectora de Investigaciones
CR. MD. Juan Miguel Estrada Grueso
Decano Facultad de Medicina

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.: 2046
e-mail: revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co

CONTENIDO

Volumen 6 • No. 1 • Marzo de 2012

EDITORIAL

Briyit Marcela García Rodríguez 4

ARTÍCULO ORIGINAL

Enterocolitis necrosante

*Andrea Margarita Pérez Munévar, Laura Carolina Idárraga Reyes,
Jhon Alexander Peralta Sánchez, Juan Ramón Arizmedi Cuello, Juan Pablo Luengas Monroy* . 5

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Respuesta inmune en asma: nuevos hallazgos

Omar Javier Calixto, Juan Carlos Murillo, Diana Patricia Pachón 14

La geometría fractal en el avance de la medicina

*Germán Puerta, Diana Muñoz, Sarith Vitery, Ingrid Rojas, Jessica Mora, Diego Salamanca,
Pedro David Mondragón, Catalina Correa, Pedro Bernal, Joao Cuesta, Javier Rodríguez* 25

Bacteriófagos como alternativa terapéutica en infecciones bacterianas

Jefferson S. Guerrero M., Diana P. Roldán P., Iván A. Méndez 35

Efectos adversos de la terapia “HAART” para la infección por VIH: lipodistrofia

*David La Rotta, Laura B. Gómez, Néstor Caicedo, Daniel Marín, María Esperanza Avella,
Claudia Patricia Cordero* 44

El cianuro y sus efectos metabólicos

María Bernarda Iriarte Durán, Beatriz Pescador Vargas 51

Efectos adversos de la terapia “TARGA” para la infección por VIH: osteopenia y osteoporosis

*Laura B. Gómez, David La Rotta, Néstor Caicedo, Daniel Marín, María Esperanza Avella,
Claudia Patricia Cordero* 59

Embolia de líquido amniótico: emergencia obstétrica devastadora

*María Fernanda Arbeláez Carreño, Lorena Franco Giraldo, Laura Mercedes Linares Guevara,
Jairo De La Cruz Segura* 66

Trastornos hipertensivos del embarazo: prevención

Azucena Martínez C., Jairo De La Cruz Segura 73

Receptores nucleares y su papel en el metabolismo de lípidos

Juan Sebastián Montoya Morales, Juliana Andrea Arteaga Quintero, Luis C. Ribón V. 81

Síndrome de déficit de atención con hiperactividad: sustratos morfológicos y neuroquímicos

Juan Sebastián Montoya Morales, Beatriz Pescador Vargas 88

REPORTE DE CASO

Disección aórtica, paciente joven sin factores de riesgo, reporte de caso <i>Andrea Hernández, Kelly Guerrero, Rubén Duque</i>	97
--	----

PACIENTE IMAGINARIO 1

<i>Omar Javier Calixto</i>	105
----------------------------------	-----

PACIENTE IMAGINARIO 2

<i>Andrés C. Prieto Forero</i>	106
--------------------------------------	-----

REFLEXIÓN

Breve reseña de errores innatos del metabolismo

<i>Alfredo Uribe Ardila</i>	107
-----------------------------------	-----

ENTORNO

I. Los premios Nobel en medicina y su importancia en el desarrollo de las nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico	109
II. Congresos de medicina 2012	112
III. The Michigan English Test (MET).....	114
IV. Respuestas paciente imaginario 1	115
V. Respuestas paciente imaginario 2	115

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	117
---	-----

FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS	120
---	-----

Los autores son responsables de los artículos aquí publicados.

EDITORIAL

BRIYIT MARCELA GARCÍA RODRÍGUEZ

ES MÁS QUE ACTIVIDADES EXTRACURRICULARES

Apreciados estudiantes, docentes, residentes, especialistas adscritos a la comunidad neogranadina y lectores interesados en temas de importancia médica en Colombia y el mundo; es gratificante poder darles a conocer el Sexto Volumen de nuestra Revista Semilleros *Med*, producto del constante progreso académico y la perseverancia de un grupo de estudiantes quienes con grandes ambiciones y destrezas buscan aprender y perfeccionarse en el arte de la interpretación, análisis y producción de literatura médica. Además, damos a conocer algunos de los primeros frutos obtenidos del proceso de investigación de las líneas de profundización, espacios disponibles en la facultad para incentivar y promover en los estudiantes el interés y la reflexión en una determinada área de la medicina.

Los artículos publicados en este volumen dan cuenta de las infinitas dimensiones del conocimiento médico, que van desde temas de gran importancia en la actualidad como las terapias en VIH y sus efectos adversos por parte de la línea de profundización en farmacología hasta las aplicaciones de la física y matemáticas por parte del grupo de investigación Insight.

Además, de la curiosidad científica en el área de la obstetricia en temas de nuestra población como los trastornos hipertensivos del

embarazo y la embolia de líquido amniótico, así como revisión de tópicos tales como asma, bacteriófagos, exposición a cianuro, enterocolitis necrosante, el papel de los receptores nucleares en el metabolismo y la exquisita revisión de los sustratos morfológicos y neuroquímicos detrás del síndrome de déficit de atención con hiperactividad.

Hacemos mención especial a la labor de la Doctora Martha Lucía Torres, con quien contamos en la ardua labor de coordinación de edición desde la segunda hasta la quinta publicación, reto que ha aceptado la Doctora Beatriz Pescador Vargas. La elaboración de cada número cuenta con el trabajo en equipo de estudiantes de diversos semestres aceptados aquellos que se encuentran cursando entre IV a XII con el apoyo de los docentes de la Facultad de Medicina de UMNG, de esta forma integramos los conocimientos e ideas, así como, aprendemos y perfeccionamos el difícil pero no imposible arte de producir literatura médico-científica. La misión de la revista es preservar y mejorar la formación académica a través de la exigencia en la elaboración de artículos, como medio de expresión académica en pregrado proyectada a perfeccionar nuestra formación profesional y personal.

INFORMES

Dra. Beatriz Pescador Vargas – Oficina de la revista, 1^{er} piso
Revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

ANDREA MARGARITA PÉREZ MUNÉVAR^{1*}, LAURA CAROLINA IDÁRRAGA REYES,¹ JHON ALEXANDER PERALTA SÁNCHEZ,²
JUAN RAMÓN ARIZMEDI CUELLO,³ JUAN PABLO LUENGAS MONROY⁴

Resumen

La enterocolitis necrosante (ECN) es la emergencia gastrointestinal más común en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Afecta principalmente a neonatos prematuros generalmente en la segunda semana de vida después del inicio de nutrición enteral. La tasa de mortalidad varía del 15 al 30%, principalmente en aquellos con bajo peso al nacer, edad gestacional temprana y en los que requieren intervención quirúrgica. Se considera una enfermedad compleja multifactorial, cuya fisiopatología involucra una respuesta inflamatoria excesiva.

El diagnóstico de la ECN está basado en una historia clínica completa, examen físico, hallazgos de laboratorio y radiografía abdominal, lo que permite iniciar un tratamiento temprano basado en medidas de soporte para evitar la progresión de la enfermedad y sus mortales complicaciones. Sin embargo, cerca de la mitad de los neonatos requieren manejo quirúrgico, ya sea por laparotomía o drenaje peritoneal primario, cuya única indicación absoluta es la perforación intestinal. Aquellos que se recuperan de ECN son más susceptibles a infección nosocomial, malnutrición, retraso del crecimiento, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, estancias hospitalarias más largas y alteraciones en el desarrollo neurológico, principalmente en aquellos intervenidos quirúrgicamente. En este punto radica la importancia en la búsqueda de medidas preventivas que disminuyan la incidencia de la ECN, siendo los probióticos una de las opciones con mayor evidencia.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, neonatos pretérmino, factores de riesgo, diagnóstico temprano, fisiopatología, tratamiento, prevención.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Abstract

Necrotizing enterocolitis (ECN) is the leading cause of gastrointestinal emergency in the neonatal intensive care unit, affecting mainly preterm infants in the second week of life after the initiation of enteral nutrition. The mortality rate ranges between 15 and 30%, mainly in newborns with low birth weight, early gestational age and infants requiring surgical intervention. It is considered a complex multifactorial disease, whose pathophysiology involves an exaggerated inflammatory response. The diagnosis of the ECN is based on clinical manifestation, physical examination findings, laboratory studies, and abdominal radiographs, which allows to start an early treatment based in support measures in order to prevent the progression of the disease. However, nearly half of the newborn with ECN required surgical management, via laparotomy or primary peritoneal drainage, with the intestinal perforation as the main surgical indication. Newborns who recover from ECN are more susceptible to nosocomial infections, malnutrition, stunting, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, longer hospital stays and changes in neurological development, mainly in those who have been surgically intervened. In this point resides the importance of the search of preventive measures that help reduce the incidence of the ECN, being the probiotics one of the most supported approaches.

Key words: Necrotizing enterocolitis, preterm neonates, risk factors, early diagnosis, pathophysiology, treatment, prevention.

¹ Estudiantes Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, X semestre. Bogotá D.C., Colombia.

² Médico Residente Cirugía Pediátrica III año, Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

³ Médico Pediatra, Servicio Pediatría-Neonatología, Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

⁴ Médico Cirujano Pediatra, Servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

* Correspondencia: u0400984@unimilitar.edu.co Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá D.C., Colombia.

Introducción

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad intestinal inflamatoria multifactorial que afecta cualquier segmento del tracto gastrointestinal, principalmente el íleon terminal. Se caracteriza por isquemia y necrosis de la pared intestinal, en los casos más severos puede llegar a producir falla multiorgánica y la muerte (1). Tanto el diagnóstico temprano, como la instauración de un tratamiento de manera oportuna son esenciales para limitar la morbilidad y mortalidad en esta patología (2).

La ECN es la urgencia gastrointestinal más frecuente y devastadora en recién nacidos pretérmino, siendo casi exclusiva en este grupo etario. Sin embargo, puede presentarse en neonatos a término en un 5 a 25% de los casos, con alguna patología de base tal como enfermedad cardíaca congénita, asfixia perinatal, ductus arterioso persistente, sepsis o hipotensión (3,4,5).

Dentro de los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la enfermedad se encuentran la prematuridad, bajo peso al nacer, baja edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino; siendo el riesgo, la severidad y la mortalidad, inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer (4,6,7).

La incidencia a nivel mundial es aproximadamente de 1 por cada 1000 nacidos vivos, presentándose en el 5% de los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación o con muy bajo peso (< 1500 g) y en alrededor del 10% de todos los neonatos pretérmino extremos (< 28 semanas de gestación) o con peso extremadamente bajo (< 1000 g) (7).

La ECN es una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidado intensivo neonatal con una mortalidad que varía del 15-30%, alcanzando el 64% en neonatos que requieren manejo quirúrgico. Existe un reducido grupo de pacientes que presentan una necrosis masiva del intestino, conocida bajo el nombre de “*nec totalis*”, que se asocia con una mortalidad del 90% (3,4,5).

Los neonatos que se recuperan de ECN son más susceptibles a infección nosocomial, malnutrición, retraso del crecimiento, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad y estancias hospitalarias más largas (8). Aquellos que requieren intervención quirúrgica tienen riesgo del 25% de presentar microencefalopatías con serias repercusiones en el neurodesarrollo (3,7), así retraso del crecimiento consecuencia de alteracio-

nes en la absorción gastrointestinal por pérdida de la superficie absorbente secundaria a síndrome de intestino corto (5).

Fisiopatología

El entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad continúa siendo incompleto sin embargo, la mayoría de los modelos propuestos involucran la interacción de tres factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad: inmadurez, isquemia e infección (7).

La inmadurez del sistema digestivo en los neonatos pretérmino implica alteraciones en la motilidad, digestión, regulación de la circulación, función de barrera y sistema inmune, esto hace mucho más susceptible la injuria del epitelio intestinal y a una respuesta inflamatoria exagerada (9).

A nivel de la mecánica gastrointestinal, la prematuridad puede alterar la motilidad, debido a que el desarrollo completo de la peristalsis intestinal se alcanza aproximadamente a la semana 34 de gestación (10). Así mismo, otros factores externos como la hipoxia fetal o la asfixia perinatal, producen disminución en la acción propulsora del intestino con mayor probabilidad de acumular sustancias nocivas y la inhabilidad de remover toxinas o patógenos que pueden causar lesión del epitelio intestinal (11).

En el neonato la inmadurez de la barrera epitelial de la mucosa y del sistema inmunológico, conlleva a un aumento en la permeabilidad intestinal que predispone a la translocación de bacterias y antígenos, ocasionando activación de la cascada inflamatoria con la consecuente alteración de las uniones interepiteliales, lo cual resulta en un ciclo vicioso lesivo (12).

Por otro lado, la necrosis por coagulación es el hallazgo patológico distintivo de la enfermedad, (Figura 1) (13) lo que sugiere que la isquemia intestinal resultante de patologías como el síndrome de distress respiratorio o la enfermedad cardíaca congénita cianósante, juega un papel relevante en la patogénesis de la ECN (14). En estas circunstancias se produce lesión intestinal por medio del mecanismo reflejo de derivación, donde el flujo sanguíneo es desviado preferentemente a órganos vitales como el corazón y el cerebro. Sin embargo, esta hipótesis ha sido cuestionada ya que la estimulación adrenal que lo produce no es suficiente para causar tan sustancial reducción del flujo sanguíneo (13).



Figura 1. Necrosis intestinal. Cortesía Servicio Cirugía Pediátrica. Hospital Militar Central (HMC).

Diagnóstico

La presentación clínica de la ECN se caracteriza principalmente por intolerancia a la vía oral, distensión abdominal acompañada de vomito bilioso, alto residuo gástrico después de las comidas y la presencia de sangre en las deposiciones (1,4), ya sea microscópicas (22-59%) o macroscópica (25-63%) (5). Además, pueden presentarse síntomas sistémicos como letargia, apnea, bradicardia, inestabilidad térmica y aumento de los requerimientos de oxígeno (5). Durante la evolución de la enfermedad pueden presentarse también otros signos como asa palpable y eritema o equimosis de la pared abdominal (Figura 2) (3).

Estadio	Signos Sistémicos	Signos Intestinales	Signos Radiológicos
I A Sospecha	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia.	Distensión abdominal leve, residuo gástrico, emesis.	Normal o dilatación intestinal, íleo moderado.
I B	Igual que en estadio I A.	Igual que en estadio I A, más deposiciones con sangre macroscópica.	Igual que en estadio I A.
II A Definitivo	Igual que en estadio I A.	Igual que en estadio I B, más RI ausentes, dolor abdominal leve.	Dilatación intestinal, íleo, neumatos intestinal.
II B	Igual que en estadio I A, más trombocitopenia, Acidosis metabólica.	Igual que en estadio II A, mas dolor abdominal moderado.	Igual que en estadio II A, más portograma.
III A Avanzada	Igual que estadio II B, mas Hipotensión, Acidosis respiratoria, neutropenia.	Igual que en estadio II B, más Peritonitis, distensión abdominal marcada.	Igual que en estadio II B, más ascitis.
III B	Igual que estadio III A.	Igual que en estadio IIIA.	Igual que en estadio III A, más neumoperitoneo.

Tabla 1. Criterios de Bell Modificados

Modificada de Schnabl K, Van Aerde J, Thomson A, Clandinin M. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol 2008 April 14; 14(14): 2142-2161.

* Marion H, Moss RL. Necrotizing Enterocolitis. En: Whitfield G, Murphy J, Ashcraft K. Ashcraft's Pediatric Surgery. 5 Ed. Philadelphia: Saunders; 2010. 439-455

Con el fin de elegir adecuadamente el manejo apropiado (no quirúrgico vs quirúrgico) y determinar el impacto de la terapia en la supervivencia, es esencial para el médico tratante usar sistemas de clasificación para la ECN. (2) A través de los criterios de Bell modificados se puede diferenciar tres categorías, I: Sospecha, II: Definitiva, III: Avanzada (3,1) (Tabla 1).

Los hallazgos en las pruebas de laboratorio aunque inespecíficas, pueden ayudar a predecir el desarrollo de la enfermedad; dentro de estas se encuentran la acidosis metabólica persistente, trombocitopenia ($p = 0.029$) e hiperglicemia. De igual forma la presencia de leucocitosis ($> 30 \times 10^9/L$) ($p = 0.016$), un $pH < 7.25$ y un aumento de la glucosa de 1.5 mmol/L o más en 24 horas ($p = 0.048$) pueden predecir la presencia de perforación intestinal (21).



Figura 2. Eritema de la pared abdominal.

* Cortesía servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central (HMC).

La Proteína C reactiva (PCR) es un marcador sensible pero no específico (sensibilidad: 92%, especificidad: 81%) útil como indicador temprano de ECN cuando sus niveles aumentan más de 10mg/L dentro de las primeras 48 horas de la sospecha diagnóstica (4,22). Así mismo, elevación persistente en los valores de PCR a pesar del inicio de manejo médico apropiado sugiere el desarrollo de complicaciones que podrían requerir intervención quirúrgica (4,23).

Se han propuesto otros marcadores para el diagnóstico temprano de ECN como son el PAF, la calprotectina fecal, el hidrógeno exhalado y las proteínas de unión a ácidos grasos, sin embargo son necesarios más estudios que permitan comprobar la efectividad de estos en la práctica clínica (4,22,24).

La radiografía de abdomen es la herramienta diagnóstica de elección en el neonato con sospecha de ECN (25). Los hallazgos tempranos e inespecíficos que se evidencian son niveles hidroaéreos, edema de la pared intestinal y asas intestinales dilatadas (3). Esta última, usualmente secundaria a íleo, se pueden presentar hasta en el 90% de los pacientes, ya sea generalizada o focal dependiendo de la extensión de la enfermedad (25).

La neumatosis intestinal es el hallazgo radiológico patognomónico de la ECN, se presenta en el 70-80% de

los pacientes (Figura 3) (4,5) con mayor frecuencia en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pero puede involucrar cualquier segmento del tracto gastrointestinal incluyendo los cuatro cuadrantes del abdominales (neumatosis severa), como un signo de extensión y de mal pronóstico de la enfermedad (22).

Por otro lado, se puede evidenciar la presencia portograma aéreo hasta en el 33% de los pacientes como consecuencia de la extensión del gas intramural intestinal. (Figura 4) (26) Además, la presencia de neumoperitoneo ocurre en el 12%- 31% de los pacientes, principalmente en el íleon distal y el colon proximal, aumentando la mortalidad de un 30-64% (Figura 5) (27).

Recientemente la utilización de ecografía abdominal ha demostrado ser efectiva en aquellos pacientes con un diagnóstico indeterminado (29). Así mismo, se ha demostrado que la ausencia de perfusión de la pared intestinal en la ecografía Doppler a color tiene mayor sensibilidad que la presencia de aire libre en cavidad abdominal en la radiografía de abdomen (40% vs 100%) para la detección de necrosis intestinal en la ECN (27). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos estudios son operador dependiente y los resultados pueden variar (29).

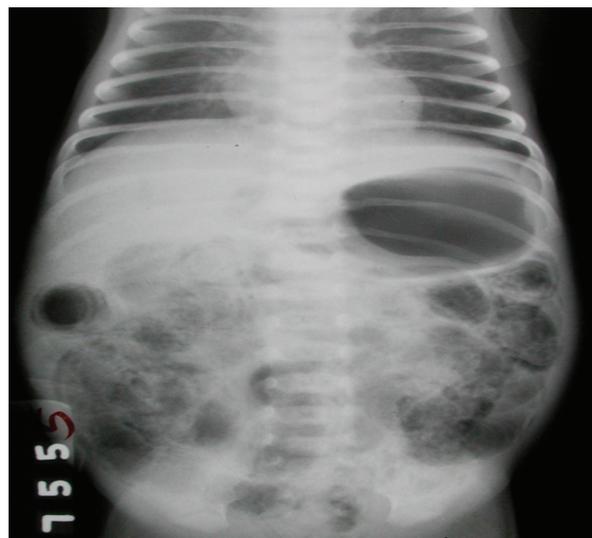


Figura 3. Neumatosis intestinal.

* Cortesía servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central (HMC).

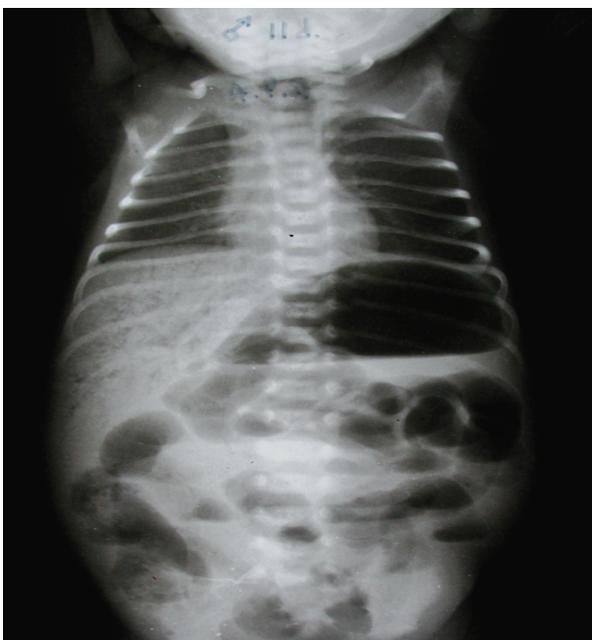


Figura 4. Portograma aéreo.

* Cortesía servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central (HMC).

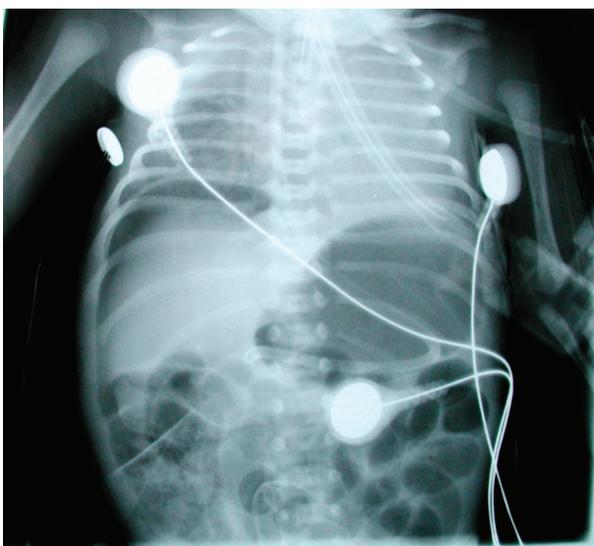


Figura 5. Neumoperitoneo.

* Cortesía servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Militar Central (HMC).

Tratamiento

El pilar del tratamiento en la ECN es la estabilización médica. El manejo inicial consta de reposo intestinal por aproximadamente 10-14 días según la severidad, descompresión gástrica, antibióticos sistémicos por 7-14 días, resucitación con fluidos intravenosos y nutrición parenteral (30).

Los esquemas antibióticos deben ser seleccionados según patrones de resistencia local. Sin embargo, las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomiendan el uso de medicamentos de amplio espectro incluyendo ampicilina, gentamicina y metronidazol o meropenem. Se debe utilizar vancomicina, en vez de ampicilina, en caso de sospecha de *Staphylococcus* resistente a metilina (MRSA) o infecciones por enterococos resistentes a la ampicilina y fluconazol o anfotericina B, en caso de infección fúngica, por hallazgos al Gram o cultivos obtenidos de especímenes quirúrgicos (31).

Aproximadamente la mitad de los recién nacidos con ECN son intervenidos quirúrgicamente, siendo la única indicación absoluta la evidencia de perforación intestinal, presente hasta en el 24% de los casos de ECN, evidenciada ya por radiografía o por paracentesis dada la presencia de heces o bilis (32, 33).

Se han descrito otras indicaciones relativas de cirugía como falla del manejo médico, evidenciado por persistencia o incremento de déficit de base, aumento del requerimiento respiratorio, colapso cardiovascular, asa fija intestinal, masa palpable, eritema de la pared abdominal y gas en la vena porta (33). Este último, se asocia con peor pronóstico ya que más del 90% de los neonatos que lo presentan desarrollarán necrosis intestinal y aproximadamente la mitad con compromiso panintestinal (34).

Dentro de estas indicaciones, el neumoperitoneo, la paracentesis positiva, y la presencia de gas en la vena porta, tienen especificidad y valor predictivo positivo cercano al 100% con una prevalencia mayor al 10%; otras indicaciones significativas con especificidad y valor predictivo positivo cercanos al 100%, pero con prevalencia menor del 10%, son asa fija intestinal, eritema de la pared abdominal y masa abdominal palpable (Tabla 2) (35).

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

Análisis de probabilidad para indicaciones de cirugía en Enterocolitis Necrosante (%)					
Indicación	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV	Prevalencia
Neumoperitoneo	48	100	100	52	31
Gas vena porta	24	100	100	43	16
Asa fija	12.5	100	100	46	7
Masa fija abdominal	12.5	100	100	46	7
Eritema abdominal	8	100	100	45	5
Paracentesis positiva	87	100	97	60	72
Neumatosis severa	31	94	91	43	20
Deterioro clínico	39	89	78	59	25
Conteo plaquetas <105	38	83	73	54	28
Dolor Abdominal	29	72	58	43	29
Ascitis	0	94	0	41	2

Tabla 2. Marion H, Moss RL. Necrotizing Enterocolitis. En: Whitfield G, Murphy J, Ashcraft K. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 5 Ed. Philadelphia: Saunders; 2010. 439-455

Por otro lado, se han descrito 7 parámetros clínicos que podrían correlacionarse con el grado de severidad de la enfermedad y su progresión hacia el deterioro clínico que, aunque formalmente no se han incluido en las indicaciones de intervención quirúrgica, podrían justificarla. Estos incluyen hemocultivo positivo, acidosis metabólica, bandemia, trombocitopenia, hiponatremia, hipotensión, y neutropenia (36). La presencia de 3 de los 7 parámetros indica la necesidad de exploración quirúrgica (Tabla 3) (37).

Alteración metabólica	Criterio
Hemocultivo positivo	Hemocultivo positivo en las primeras 96 horas
Acidosis	pH<7.25 o recibir bicarbonato/THAM
Bandemia (I/T>0.2)	Número absoluto de neutrófilos inmaduros/total
Na<130meq/L	Dentro de las últimas 24 horas
Plaquetas	Conteo de plaquetas <50000/mm ³
Presión arterial	Presión arterial media < para La edad gestacional con cualquier vasopresor
Neutrófilos	Recuento absoluto de Neutrófilos <2000

Tabla 3. Tepas JJ 3rd, Leaphart CL, Plumley D, Sharma R, Celso BG, Pieper P, et al. Trajectory of metabolic derangement in infants with necrotizing enterocolitis should drive timing and technique of surgical intervention. *J Am Coll Surg*. 2010 May; 210(5):847-52, 852-4.

Así mismo, se ha descrito aumento en la mortalidad (p <0.001), morbilidad (p<0.05) y de la estancia hospitalaria (p<0.01) en los neonatos con peso extremadamente bajo al nacer que presentan descenso plaquetario mayor del 30% independiente de trombocitopenia (38), con la posibilidad de predecir gangrena intestinal con una sensibilidad del 32%, especificidad del 89% y VPP 92%. Sin embargo, no puede predecir razonablemente la extensión de la enfermedad o la necesidad de laparotomía; pero asociado a otros hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio puede ayudar a determinar la necesidad de intervención quirúrgica (39).

No existe un consenso general en lo referente al manejo quirúrgico ideal para la ECN. En la actualidad, la laparotomía (LP) y el drenaje peritoneal primario (DPP) son considerados los estándares, dependiendo de la institución tratante (40). Muchos cirujanos comparten la opinión, según la cual, la elección del procedimiento depende de la edad gestacional y el peso del paciente. Es así como, la LP se aconseja para aquellos pacientes con un peso mayor a 1000 g, sin comorbilidades y clínicamente estables (41). Los principios quirúrgicos para el manejo de la ECN son el control de la sepsis, remoción del intestino con gangrena y la preservación de la mayor parte posible de este (34).

La técnica está influenciada por el sitio y extensión de la enfermedad, según esta se clasifica en focal: cuando está limitada a un segmento intestinal, multifocal: cuando

incluye dos o más segmentos intestinales con más del 50% del intestino delgado viable y panintestinal: cuando compromete la mayoría del intestino delgado y grueso con menos del 25% del intestino viable. Dentro de las opciones existentes son la resección con enterostomía, resección con anastomosis primaria, yeyunostomía proximal, técnica grapar y drenar (*clip and drop*) y la técnica reparar, drenar, esperar (34).

El DPP fue descrito en 1976 como una alternativa en el tratamiento para aquellos neonatos con peso menor a 1000 g, que se creía eran muy inestables para tolerar la laparotomía, permitiendo descompresión y drenaje temporal (42). Aunque inicialmente fue implementada como una medida temporal, varios informes publicados documentan el éxito del drenaje peritoneal como coadyuvante en el tratamiento antes de la laparotomía o como terapia definitiva, particularmente en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (28).

Diferentes estudios han evaluado la efectividad del drenaje peritoneal primario vs la laparotomía en este grupo de pacientes. En 2009, Rees et al. (43) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado controlado en neonatos con peso extremadamente bajo al nacer, concluyendo que el DPP no mejora el estatus clínico, por lo que no se recomienda como una medida estabilizadora temporal. En 2010, Sola et al. (44) realizaron un meta análisis de 2 estudios aleatorizados controlados y 3 estudios prospectivos, encontrando que el DPP está asociado con 55% más de mortalidad que la laparotomía (OR1.55, 95% CI: 1.08-2.22, $p=0.02$), un hallazgo sorpresivo al analizar individualmente los más recientes estudios prospectivos concluyen que no existe diferencia en la mortalidad posoperatoria temprana en pacientes con ECN que cursan con perforación intestinal no difiere significativamente entre DP vs LP. Lo anterior permite concluir que la elección del procedimiento quirúrgico en pacientes con perforación intestinal debe ser evaluado individualmente por el cirujano para poder definir la conducta más propicia a seguir.

Las complicaciones posoperatorias ocurren con mayor frecuencia en neonatos menores de 28 semanas (47%) comparado con aquellos mayores de 28 semanas (29%; $p<0.025$), con una tasa de mortalidad también mayor en este grupo etario (47% vs 24%; $p<0,01$) (45).

Dentro de las complicaciones gastrointestinales a corto plazo se encuentran la estenosis intestinal (10.3%), absceso intraabdominal (5.8%) y la dehiscencia de la herida (4.4%) (49). Las complicaciones del estoma se presentan

en un 42% de los pacientes, principalmente por estenosis (15%), prolapso (8%), necrosis (7%), excoriación de la piel o retracciones (5%) y hernia paraestomal (3%); las cuales se correlacionan con la edad gestacional ($p=0.003$) y el peso del paciente ($p=0.024$) (46).

Por otro lado, a largo plazo una de las complicaciones más serias es el síndrome de intestino corto, que se caracteriza por la alteración para la absorción y digestión intestinal necesaria para mantener un crecimiento y un balance electrolítico adecuado, afecta un cuarto de los pacientes que requieren manejo quirúrgico, se encuentran en mayor riesgo aquellos pacientes en los que se realiza resecciones extensivas (47).

También se ha asociado la ECN con alteraciones en el desarrollo neurológico, duplicando la probabilidad en neonatos con peso extremadamente bajo para la edad que requirieron manejo quirúrgico comparado con aquellos que recibieron manejo médico y sin ECN. Sin embargo, numerosos factores incluyendo prenatales, la severidad de la enfermedad, déficit nutricionales y las complicaciones posoperatorias contribuyen al resultado en este grupo de pacientes (48).

Prevención

Se han propuesto numerosas medidas en busca de la prevención y disminución de la incidencia de ECN en neonatos con factores de riesgo (leche humana, glucocorticoides prenatales, lactoferrina, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, suplementos con arginina y glutamina, factor de crecimiento epidérmico, entre otros). Sin embargo, la mayoría de los estudios no son estadísticamente significativos por lo que no se recomiendan en la práctica clínica diaria (1).

Dado el papel de los patrones de colonización anormal en la patogénesis de la enfermedad, se han propuesto los probióticos como una estrategia preventiva con el fin de alterar favorablemente la microbiota intestinal, protegiendo contra la enfermedad al optimizar el balance microbiológico por medio de la exclusión competitiva de patógenos, promoción de la secreción de moco, producción de bacteriocinas, fortalecimiento de la integridad de la barrera y maduración de la inmunidad intestinal (49).

En 2011 Cochrane realizó un meta análisis para comparar la eficacia y seguridad de la administración de probióticos vs placebo o no tratamiento en la prevención de ECN severa y/o sepsis en neonatos pre término y

con bajo peso al nacer, (<37semanas - < 2500g) encontrando que el suplemento con probióticos reduce la incidencia de ECN severa (\geq estadio II de Bell) (RR 0.35%, 95% CI 0.24-0.52) y la mortalidad (RR 0.40, 95% CI 0.27-0.60), sin embargo no hay reducción en la incidencia de sepsis (RR 0.90, 95% CI 0.76- 0.60) (50).

Basado en estos reportes se ha justificado el uso rutinario de pro bióticos, excepto en neonatos con peso extremadamente bajo al nacer, dado los pocos datos en este grupo etario y teniendo en cuenta que tienen mayor riesgo de tras locación bacteriana y sepsis (51).

Conclusión

La ECN es la emergencia gastrointestinal más común, devastadora e impredecible en las unidades de cuidados intensivos neonatal. Los avances en el conocimiento de la enfermedad auguran un cambio en el enfoque clínico basado en la prevención y detección temprana de recién nacidos con factores de riesgo, que contribuyan a una reducción significativa en la incidencia de esta patología. Sin embargo, aspectos como la fisiopatología, tratamiento y prevención siguen siendo controvertidos. Es por esto, que es necesario continuar con estudios que permitan a los médicos tratantes tomar decisiones claras y concisas basadas en la evidencia.

Referencias

- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 14;14(14):2142-61.
- Sylvester K, Liu G Y, Albanese C T. Necrotizing Enterocolitis, In: Coran A G, Adzick N S. *Pediatric Surgery.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2012. 1187-207.
- Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011 Jan 20;364(3):255-64.
- Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Aug;16(4):349-55.
- Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Jun;16(3):145-50.
- Gregory KE. Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Nurs Res.* 2008 Jul-Aug;57(4):260-70.
- Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Jun;24(3):183-9.
- Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KC, O'Shea TM, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr.* 2010 Dec;99(12):1795-800.
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008 Apr;32(2):70-82.
- Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1028-1034.
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 2006 Oct 7;368(9543):1271-83.
- Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2009 Apr;25(4):309-18.
- Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2008 Mar;35(1):251-72.
- Emami CN, Petrosyan M, Giuliani S, Williams M, Hunter C, Prasadarao NV, et al. Role of the host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Oct;10(5):407-17.
- Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatr.* 2011 Feb; 158(2):25-8.
- Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008 Apr;32(2):83-91.
- Sharma R, Tepas JJ 3rd. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2010 Jan; 26(1):11-21.
- Mshvildadze M, Neu J, Mai V. Intestinal microbiota development in the premature neonate: establishment of a lasting commensal relationship? *Nutr Rev.* 2008 Nov; 66(11):658-63.
- Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, Zhu W, Lu L, Uauy R, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS One.* 2011 Mar 21;6(3):17776.
- Soliman A, Michelsen KS, Karahashi H, Lu J, Meng FJ, Qu X, et al. Platelet-activating factor induces TLR4 expression in intestinal epithelial cells: implication for the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2010 Oct 15;5(10):15044.
- Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg.* 2006 Apr;41(4):792-8.
- Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2009 Nov;44(11):2192-201.
- Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005 Nov;116(5):1064-9.
- Young C, Sharma R, Handfield M, Mai V, Neu J. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis: clues to prevention? *Pediatr Res.* 2009 May;65(5 Pt 2):91-97.
- Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007 Mar-Apr;27(2):285-305.
- Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2005 Feb; 40(2):371-6.
- Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology.* 2005 May;235(2):587-94.
- Hernández D, Arizmendi J. *Enterocolitis Necrotizante*, en: Galvis C, Abril L. *Temas Selectos de Pediatría.* 1 Ed. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2010.35-58.
- Silva CT, Daneman A, Navarro OM, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 2007;37(3):274-282.
- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003 Dec;8(6):449-59.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the

- Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Feb;11(1):79-109.
32. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, Upperman JS, Ford HR, Grikscheit TC. Necrotizing enterocolitis- bench to bedside: novel and emerging strategies. *Semin Pediatr Surg*. 2008 Nov;17(4):255-65.
 33. Najaf TA, Vachharajani NA, Warner BW, Vachharajani AJ. Interval between clinical presentation of necrotizing enterocolitis and bowel perforation in neonates. *Pediatr Surg Int*. 2010 Jun;26(6):607-9.
 34. Pierro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003 Jun;8(3):223-32.
 35. Marion H, Moss RL. Necrotizing Enterocolitis. En: Whitfield G, Murphy J, Ashcraft K. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 5 Ed. Philadelphia: Saunders; 2010. 439-455.
 36. Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg*. 2010 Feb;45(2):310-4.
 37. Tepas JJ 3rd, Leaphart CL, Plumley D, Sharma R, Celso BG, Pieper P, et al. Trajectory of metabolic derangement in infants with necrotizing enterocolitis should drive timing and technique of surgical intervention. *J Am Coll Surg*. 2010 May;210(5):847-54.
 38. Rastogi S, Olmez I, Bhutada A, Rastogi D. Drop in platelet counts in extremely preterm neonates and its association with clinical outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Dec;33(8):580-4.
 39. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, Helmrath MA, Smith EO, Fernandes CJ. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2005 Jan;25(1):14-20.
 40. Yost CC. Neonatal necrotizing enterocolitis: diagnosis, management, and pathogenesis. *J Infus Nurs*. 2005 Mar-Apr;28(2):130-4.
 41. Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol*. 2008 Apr;32(2):122-6.
 42. Sato TT, Oldham KT. Abdominal drain placement versus laparotomy for necrotizing enterocolitis with perforation. *Clin Perinatol*. 2004 Sep;31(3):577-89.
 43. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg*. 2010 Feb;45(2):324-9.
 44. Sola JE, Tepas JJ 3rd, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2010 Jun 1;161(1):95-100.
 45. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg*. 2005 Jun;241(6):984-94.
 46. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2009 Dec;157(2):275-8.
 47. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2012 Jun;39(2):387-401.
 48. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):696-703.
 49. Ganguli K, Walker WA. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov;45:133-8.
 50. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD005496.
 51. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med*. 2011 Aug 2;9:92.

RESPUESTA INMUNE EN ASMA: NUEVOS HALLAZGOS

OMAR JAVIER CALIXTO^{1*}, JUAN CARLOS MURILLO², DIANA PATRICIA PACHÓN³

Resumen

El asma es una enfermedad que involucra una reacción inflamatoria crónica de la vía aérea, se considera como mecanismo clásico de daño la respuesta adaptativa productora de anticuerpos como inmunoglobulina E, sin embargo investigaciones durante las últimas décadas han permitido ampliar estos conocimientos respecto a diferentes fenómenos al interior del sistema inmune que permiten una mejor comprensión de los fenómenos involucrados en dicha enfermedad. El objetivo de esta revisión es presentar los hallazgos más relevantes en relación a hipótesis higienista, inmunidad innata, hiperreactividad bronquial, subpoblaciones celulares y citoquinas en la presentación de una enfermedad atópica como es el asma.

Palabras clave: asma, fisiopatología, inmunidad innata, poblaciones de linfocitos T, citoquinas.

INMUNE RESPONSE FOR ASMA: NEW FINDINGS

Abstract

Asthma is a disease that involves chronic inflammatory reaction in the airway. It is considered a classic mechanism in which the adaptive response produces antibodies as immunoglobulin E, but research during the last decades have provided new knowledge about these different phenomena within the immune system that allows a better understanding of the phenomena involved in the disease, therefore the aim of this review is to present the most relevant findings in relation to hygiene hypothesis, innate immunity, bronchial hyperresponsiveness, cell subpopulations and cytokines in the presentation of an atopic disease such as asthma, highlighting new concepts applied in the field of immunology to clinical studies.

Key words: asthma, pathophysiology, innate immunity, T-lymphocyte subsets, cytokines.

Introducción

El asma alérgica es una alteración inflamatoria caracterizada por inflamación y hiperreactividad de la vía aérea, con episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea y sibilancias (1–5). La prevalencia de dicha entidad a nivel mundial tiende a aumentar, de hecho se incrementa en un 50% cada década, en una tendencia que se mantiene constante a pesar de las diferencias en el estilo de vida y grupo étnico. Este incremento es más notorio en los países occidentales, de manera tal que es de esperar que en los países en vía de desarrollo

se siga la tendencia pues a medida que se urbanizan, se incrementan las medidas de higiene personal y del medio, limitando la exposición a diversos antígenos en la infancia (1,6).

Se estima que son 300 millones de personas afectadas por esta entidad a nivel mundial y se presentan aproximadamente 250.000 muertes al año causadas por dicha enfermedad (7). La mayoría de muertes son prevenibles y ocurren antes de los 45 años de edad; estas se relacionan con un inadecuado tratamiento a largo plazo o con un retraso en la atención médica (6). El asma es

¹ Estudiante Medicina X Semestre, Facultad de Medicina Universidad Militar y Miembro de la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada ACEMED UMNG.

² Estudiante Medicina VII Semestre, Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

³ Docente Inmunología, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

* Correspondencia: Omar-Javier Calixto: omarclassique25@hotmail.com. Dirección postal: Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-100, Bogotá, Colombia.

una enfermedad que afecta las personas independientemente de la edad (7). Esta patología tiende a reaparecer en la vida adulta, habiendo desaparecido en el 30% al 50% de los niños. Así que los pacientes asintomáticos permanecen con alteración en la función pulmonar (6). En pacientes jóvenes que desarrollan asma, se presentan períodos de remisión transitorios o permanentes y la severidad de la tiende a incrementar con el paso del tiempo (8). El asma se encuentra dentro de las causas más comunes de hospitalizaciones en población infantil en Estados Unidos, con un marcado incremento en los costos de atención médica por la alta prevalencia de la enfermedad, que se debe a recientes cambios en los hábitos de vida; lo que se queda al descubierto por el ausentismo escolar y laboral como las consecuencias socioeconómicas más destacables (2,9).

La definición de asma presentada inicialmente por Sir William Osler, en 1892 fue modificada a mediados del Siglo XX, por la definición de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), que la presenta como una “inflamación crónica de la vía aérea en donde diversas células y elementos celulares desempeñan un rol en el desarrollo de esta enfermedad. La inflamación crónica se asocia con hiperreactividad de la vía aérea, lo que conlleva a episodios recurrentes de sibilancias, falta de aliento, opresión en el pecho y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana; estos episodios usualmente están asociados a la obstrucción del flujo de aire, con un grado variable de compromiso y son usualmente reversibles bien sea espontáneamente o con tratamiento (6,7).

Los hallazgos comunes en la patología incluyen eosinofilia pulmonar, degranulación de mastocitos e hipersecreción de moco, conforme transcurre el tiempo, la vía aérea experimenta cambios estructurales y funcionales que llevan a una obstrucción irreversible, así como un remodelamiento de ésta (3). La etiopatogenia del asma es estrechamente relacionada con procesos de sensibilización alérgica en donde hay aparentemente una marcada actividad de tipo linfocitos (LT) colaboradores (del inglés: *T helper*, Th) como es el caso de los Th2; adicionalmente a ello hay una compleja interacción entre diversas células y moléculas inflamatorias (10).

Los síntomas de esta entidad pueden ser intermitentes, motivo por el cual pueden ser pasados por alto tanto por el paciente y como por el médico. El diagnóstico del asma, se basa en la historia de tos, falta de aliento, sibilancias y opresión torácica, así como en los antecedentes familiares y otras enfermedades alérgicas;

la presencia de síntomas después de la exposición a alérgenos o debidos al cambio climático o estacional (7).

La hiperreactividad de la vía aérea es una característica propia del asma; se describe como una respuesta broncoespástica exagerada a agentes no específicos como la metacolina e histamina o a agentes específicos. La medición de esta respuesta tiene gran sensibilidad pero poca especificidad para asma, dado que un resultado positivo podría presentarse en rinitis alérgica, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias e inclusive en individuos normales. (7,11).

La respuesta alérgica específica Th2 es mediadora de los cambios patológicos del asma alérgica y se consideraba como protector, por otro lado la tendencia hacia una respuesta Th1 y su balance puede llevar a un patrón de protección o susceptibilidad. Pero estudios en las últimas décadas ha permitido la identificación de otras poblaciones de células de Th como Th3, Th17 y Th9, todas con implicaciones en la expresión del fenotipo del asma (3).

Es así que desde la perspectiva holística de la entidad, se deben tener en cuenta otras células que intervienen en el proceso como: (LT) CD8+, LTh1, LTh17, Linfocitos T asesinos naturales (del inglés: *natural killer T cells*, NKT) y LT gamma-delta ($\gamma\delta$). Pero al parecer la migración de LT a la vía aérea, y el rol de los eosinófilos como célula efectora en el asma, se consideran eventos cruciales en el desarrollo de dicha entidad (4).

Los diferentes factores desencadenantes, y genéticos hacen de la presentación del asma un conjunto heterogéneo de manifestaciones; pues se ha reportado asma eosinofílica, asma neutrofílica, asma paucigranulocítica, y el asma resistente a los esteroides (12). El objetivo de la siguiente revisión es realizar una aproximación a los avances más destacados durante los últimos años al respecto de la patogénesis del asma (Ver figura 1).

Hipótesis higienista

Los factores genéticos y medio ambientales son fundamentales durante las primeras etapas de la vida para el desarrollo de asma (13), pues se ha demostrado que la exposición a microorganismos (productos inmunomoduladores de bacterias o parásitos) en edades tempranas, esta asociado en la presentación de fenómenos de tipo alérgico (3,14).

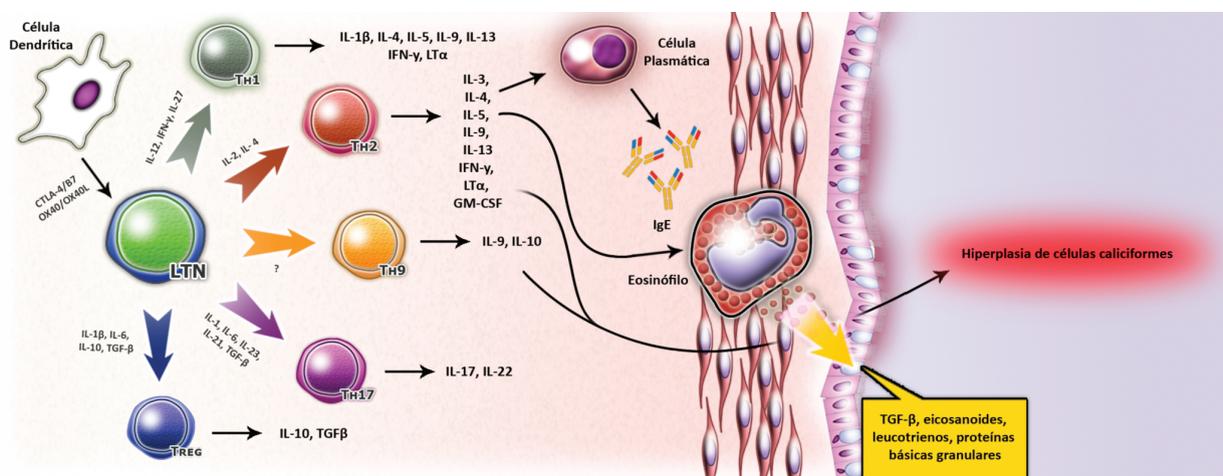


Figura 1. Diagrama integrador respuesta inmune en asma. La activación de las células presentadoras de antígeno en este caso la célula dendrítica actúa directamente sobre la estimulación del linfocito T natural (LTN) que dependiendo del perfil de citoquinas que este presente en el medio pueda inducirse el cambio a un patrón de respuesta Th1, Th2, Th9, Th17 o Treg donde estas diferentes poblaciones influirán en la activación de células tipo eosinófilo y diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos que por medio de liberación de sustancias citoquinas y mediadores inflamatorios pueden inducir cambios en la arquitectura bronquial.

En la etiología del asma se debe tomar en cuenta la tendencia del estilo de vida actual, donde la crianza de los niños se presenta en hogares cada vez más pequeños, con una mayor restricción a la exposición a enfermedades e incluso evitando o retrasando contacto con patógenos durante la infancia, por otra parte se han descrito varios factores protectores para el asma dentro de los cuales se pueden mencionar: presencia de hermanos mayores, inicio temprano en el jardín escolar, vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guerin), exposición temprana a varicela e infecciones entéricas, baja tasa de administración de terapia antibiótica y crianza en zonas rurales (14); razón por la cual se investiga sobre la posibilidad de inducir patrones de respuesta reguladora usando patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés: *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) como es el caso de ácido desoxirribonucleico rico en citoquinas y guaninas (ADN CpG) que por medio de la activación de receptores tipo Toll (del inglés *Toll-like receptor*, TLR) 9 puede inducir una respuesta Th1 contra reguladora del fenotipo alérgico, así como el uso de *Mycobacterias* no patógenas y helmintos (14).

Por otro lado, la hipótesis de la microflora, señala que el uso de antibióticos, la industrialización, y el cambio de dieta, hacen que se modifiquen las características de la flora comensal que ha acompañado al hombre a lo largo de la evolución. Este cambio, ha contribuido a alterar la tolerancia inmunológica a nivel gastrointestinal, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar fenómenos alérgicos. Ante escenarios donde la microflora está

en desbalance, la ausencia de antígenos que inducen tolerancia, como los presentados por flora comensal, no se produce una adecuada inducción de LT reguladores (LTreg), resultando en una respuesta alérgica. Se ha visto que la microflora que coloniza el pulmón de pacientes asmáticos es diferente de pacientes sanos, lo que propone una disrupción a este nivel (3).

Remodelación de la vía aérea

En análisis histopatológico de bronquio se observa infiltración de células inflamatorias con cambios de la vía aérea (15), los cambios a nivel celular y estructural asociados a una respuesta inflamatoria o lesiva constante, alteran la arquitectura tisular mediada por una respuesta de hiperreactividad de la vía aérea y obstrucción al paso del aire; en el tracto respiratorio este fenómeno lleva al engrosamiento de la pared de la vía aérea, se considera que puede resultar en una limitación persistente para el flujo de aire, disminución en la función pulmonar y respuesta de hipersensibilidad de la vía aérea, con aumento de la masa muscular, angiogénesis y fibrosis subepitelial (2,16). Dicha remodelación no es exclusiva del asma pues puede ser observada en la EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática y esclerosis sistémica, de manera particular a diferencia de varias otras patologías, el cambio se presenta en las vías de pequeño calibre con desprendimiento del epitelio, pérdida de cilios, hiperplasia de células caliciformes, aumento de factores de crecimiento, quimioquinas y citoquinas, cambios en la cantidad de glicosaminoglicanos y proteoglicanos,

cambios en la composición de la matriz extracelular con aumentos de la síntesis de colágeno tipo I, III y V, fibronectina y tenascina. Se ha vinculado también la alteración de las uniones intercelulares a nivel epitelial que puede generar la primera interacción con factores medio ambientales que inicien la respuesta inflamatoria (16).

Las citoquinas asociadas a la importación profibrotica en los fenómenos de remodelación son: el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y la interleuquina (IL) 11 (16).

Inmunidad innata

Esta comprende mecanismos de reconocimiento y procesamiento de patrones moleculares, donde múltiples células están involucradas, como las células presentadoras de antígeno, las cuales son las responsables en gran medida de la conexión con la inmunidad adaptativa, son también relevantes las células estructurales de los tejidos (células epiteliales) y otras células relacionadas con respuestas amplificadoras o efectoras en el asma (17).

Receptores de reconocimiento de patrones (PRR's)

La inmunidad innata es una forma temprana de defensa del organismo frente a agentes agresores por lo que constituye la primera línea de defensa frente a estos; para lograr tal objetivo, la inmunidad innata posee los Receptores de Reconocimiento de Patrones (del inglés: *Pattern recognition receptors* PRR): dentro de los cuales se encuentran los TLRs, los receptores de unión a los dominios de oligomerización de nucleótidos (del inglés: *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors* NLRs), los receptores tipo RIG (del inglés: *RIG-like receptors* RLRs) y los receptores de lectina tipo C (del inglés: *C-type lectin receptors*); que reconocen antígenos similares entre diversos patógenos (3,4,18). Estos receptores se encuentran presentes en las células que integran esta parte del sistema inmune, dentro de las que se encuentran: células dendríticas (CD), macrófagos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, células asesinas naturales (del inglés: *Natural Killer NK*), células epiteliales. Algunas de estas han visto involucradas en fenómenos de tipo alérgico al mediar la sensibilización del sistema o cumplir funciones efectoras en la respuesta inflamatoria (3,4,19).

Hay dos TLR que se han vinculado con fenómenos alérgicos: TLR2 y TLR4. El lipopolisacárido (LPS) bacteriano es reconocido por el TLR4 donde la exposición a esta molécula durante los primeros años de vida se relaciona-

ba con la frecuencia en presentación de enfermedades alérgicas y en modelos experimentales de alergia, se ha visto que la administración de su ligando, aumenta la inflamación a nivel pulmonar, a conclusiones similares se ha llegado con el TLR2 al reconocer múltiples antígenos bacterianos, fúngicos y virales; lo que deja a estos dos en incertidumbre frente al rol que puedan jugar en la enfermedad (3,20,21). Claro está que el resultado de la administración del ligando de cada uno de estos receptores podría depender de diferentes variables tales como dosis, tiempo de exposición y la vía de administración (3).

La relación del TLR9 no es muy clara, algunos polimorfismos de este receptor se han asociado a un riesgo incrementado en población estadounidense (20).

Hay un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el TLR4; quiere decir que la modificación de un solo par de bases en el ADN de este receptor se ha relacionado con una respuesta disminuida al LPS bacteriano, pero su efecto en alergia y asma es controversial (22).

Además, se observó que en una población infantil con polimorfismos de TLR2 dependiendo del lugar de residencia en diferentes aéreas rurales (especialmente granjas) pudiese asociarse a una menor presentación de asma y rinitis alérgica por su facilidad de exposición a este ambiente (23). Así mismo se ha relacionado polimorfismos del TLR10 con asma, no obstante su relación con esta entidad no es clara (24).

Por otro lado, los NLR son receptores intracelulares y reconocen patrones moleculares pertenecientes a patógenos tales como virus y bacterias que conlleva a la activación del inflamosoma (3,24). Hay dos tipos de NODs: NOD1 y NOD2, la relación de estos receptores con el asma, se relaciona en primer lugar al gen del NOD1 ubicado en el cromosoma 7p14, una región asociada con dicha entidad, de hecho, mutaciones en este gen, se relacionan con un incremento en la susceptibilidad al asma. Los polimorfismos en el NOD1, se relacionan con dermatitis atópica, asma, incremento de la concentración de IgE y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Este polimorfismo altera la expresión de las variantes que son resultado del empalme del NOD1; es probable que esta alteración contribuya al desarrollo de asma, al reconocer inadecuadamente el peptidoglicano bacteriano (26). El NOD2 reconoce la cadena sencilla de RNA de algunos virus, con lo cual conduce a la producción de INF β , también inhibe a los LTreg, y promueve la producción de IL 4, con lo que se favorece los procesos alérgicos (3).

Es importante destacar que los TLR y los NLR actúan sinérgicamente para lograr la inducción de la respuesta inmune innata. Mediante la activación de el NF κ B logra por los TLR, se genera la pro-IL1 β , que necesita ser clivada a su forma activa, lo que se logra mediante la activación de la caspasa 1, que fue previamente activada por los NLRs (25).

Diversas moléculas generadas durante la respuesta innata impactan la inmunidad adaptativa. Una de estas es la Proteína Surfactante D (SP-D), producida por los neumocitos tipo II, que ha demostrado modular negativamente la respuesta adaptativa en la inflamación de tipo alérgica, su concentración sérica es elevada en pacientes asmáticos, y su administración en modelos experimentales reduce la inflamación en la vía aérea, también se ha comprobado que ejecuta su acción supresora a través del CTLA 4 (del inglés: *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), un regulador negativo de la proliferación de los LT y por ende de la producción de citoquinas por el LTh2 (3).

Existen compuestos en la naturaleza como la quitina que está presente en insectos y hongos siendo el segundo biocompuesto más frecuente, no obstante no se encuentra en mamíferos. Se ha identificado que dentro del cuerpo humano no hay presencia de quitina pero en modelos animales la exposición de este compuesto a células de la respuesta inmune innata es capaz de inducir un patrón activador o regulador dependiendo de su tamaño (26–28), en seres humanos y ratones existen isoformas de la enzima degradadora; quitinasa, las cuales se han asociado a un aumento de su expresión durante una respuesta de fenotipo Th2 y su bloqueo puede disminuir este tipo de respuesta, pero hace falta mayor comprensión de sus diferentes funciones (26,29). Un estudio realizado en pacientes con asma demostró que la expresión de proteínas tipo quitinasa se encuentra elevada en individuos asmáticos, la más ampliamente estudiada es la quitinasa ácida de mamíferos AMCasa (de inglés: *acidic mammalian chitinase*), expresadas predominantemente en sitios de inflamación y remodelación especialmente ante infecciones parasitarias y en pacientes asmáticos se ha asociado la expresión de la AMCasa con una pobre respuesta broncodilatadora (27,30). Otra isoforma YKL-40 o su contraparte en ratones BRP-39 se asocian a una mayor respuesta inflamatoria y de fibrosis en tejido pulmonar y se ha reportado que tiene la capacidad de inhibir la inducción de apoptosis en células Th2 activadas y aumenta la actividad y reclutamiento de CD en los tejidos inflamados, reportándose concentraciones elevadas en pacientes asmáticos (29,31,32).

Células epiteliales

Las células epiteliales cuentan con PRR, por lo que su activación daría lugar a la generación de diversas citoquinas tales como: IL-1, IL-6, IL-8, IL-25, IL-33, interferón (IFN) α y β , el factor estimulante de colonias-granulocito monocito (del inglés: *granulocyte, monocyte, colony stimulating factor*, GM-CSF) y linfopoyetina estromal tímica (del inglés: *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP). Las dos últimas activan a las células dendríticas y aquellas a su vez contribuyen a determinar si la respuesta inmune va dirigida hacia un fenotipo de tolerancia o hacia una respuesta de tipo Th2. Así mismo favorecen el reclutamiento de eosinófilos a la vía aérea, la producción de inmunoglobulina (Ig) E y de IL 4, 5, 13 (4).

El TSLP promueve la respuesta Th2; en ratones que carecen del receptor para TSLP, no hay presencia de inflamación cuando se administra el alérgeno, y se da lugar a una respuesta de tipo Th1 (4,12). Además la sobre-expresión de TSLP a nivel pulmonar induce la inflamación de la vía aérea por acción de la respuesta Th2 (17).

Sin embargo, para el caso del asma, la sensibilización alérgica, puede ser la consecuencia de un epitelio defectuoso a nivel de la vía aérea, y no su causa principal; pues su función es una poderosa inducción de tolerancia hacia los agentes ambientales no patogénicos y organización de la defensa frente a patógenos bacterianos y virales (17). Estas fallas en la barrera epitelial hacen que las CDs orienten la inmunidad adaptativa hacia una respuesta mediada por LTh2 (33).

Dentro de las diversas condiciones que favorecen el desarrollo del asma, se encuentra el hecho de que estos pacientes poseen una barrera epitelial defectuosa desde el punto de vista estructural pues se ha visto que las uniones estrechas entre células epiteliales son defectuosas, favoreciendo la entrada al tejido de alérgenos, microorganismos, y agentes tóxicos. Adicionalmente, hay una disminución en la actividad antioxidante celular, en donde la inmunidad innata responde inadecuadamente frente a retos inmunológicos de diversos tipos. Estos hechos condicionarían la susceptibilidad de la vía aérea a virus respiratorios y a los contaminantes aéreos (12,33).

Desde la perspectiva funcional, hay células epiteliales que son incapaces de generar INF β e IFN γ frente a infecciones virales. Estos defectos condicionan un aumento de la señalización entre las células epiteliales y las inmunológicas con el desarrollo de condiciones que

favorecen la sensibilización alérgica. Sin embargo, es motivo de controversia si este proceso es el origen de la remodelación de la vía aérea. Frente a ello, se sabe que en los niños que desarrollan asma, la atopía tiene poca influencia en el inicio de la enfermedad y solo toma importancia hasta los cinco años de edad en donde es un predictor de la persistencia de la entidad. Lo anterior, se relaciona con el hecho que el uso de corticosteroides en niños con inicio reciente de la enfermedad, se observa mejoría de los síntomas, mas no modificación de la historia natural de la enfermedad (10).

Células dendríticas (CDs)

Las CDs también poseen PRR (TLR, RIG, NOD), capaces de activar la inmunidad innata, estas células generan proyecciones que emergen entre las células epiteliales para hacer más eficiente la identificación del alérgeno y la vigilancia de la vía aérea. Una vez la CD fagocita el antígeno, migra al ganglio linfático, donde el antígeno es procesado y presentado mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (MHC II) (3,4). Una vez ahí, el MHC II se une al TCR presente en el LT virgen o naive con la participación de moléculas coestimuladoras al culminar la interacción, el linfocito indiferenciado prolifera en distintos fenotipos dependiendo de las citoquinas del medio en LTh1, Th2, Th17 o Th9. Se sabe de la plasticidad que tienen en su diferenciación las células CD4+, dependiendo de las citoquinas que haya en el entorno, diferente a lo que previamente se creía, en donde la diferenciación hacia la respuesta Th1 o Th2 era irreversible (4).

Estos coestimuladores pueden ejercer efectos distintos: inducir anergia en el linfocito con que ha establecido contacto o activarlo y promover su supervivencia. El primero, se logra mediante la unión del CTLA 4 del LT con CD80 (B7-1) y con CD86 (B7-2) de la célula presentadora de antígeno, logrando la tolerancia a nivel periférico (3).

Para lograr la activación del LT, las moléculas coestimuladoras de las células presentadoras de antígeno (CPA), se unen al CD28 del LT. Una vez activados los LT CD4+, Expresan en superficie el receptor OX40 (CD134), que se une a su ligando en las CPA, OX40L, de cuya unión se genera IL 4, que favorece la diferenciación hacia LTh2. La unión de estas dos moléculas, inhibe el desarrollo de una respuesta Foxp3 + LTreg (3).

Para que se modifique la respuesta inmune hacia el LTh2, es necesario que el LT *naive*, induzca el factor de transcripción nuclear de activación de células T 1 (del inglés:

Nuclear factor of activated T-cells, NFAT1), que junto a la IL4 favorecen la expresión de GATA 3, que es fosforilado por la proteína kinasa activada por mitogenos p38 (del inglés: *Mitogen-activated protein (MAP) kinases* MAPK), después de lo cual se transloca al núcleo para activar los genes que codifican para la IL3, IL4, IL5, IL9, IL13 y GM CSF (4). De igual forma junto a la células epiteliales son importantes productoras de quimioquinas como CCL17 y CCL22 para reclutar a los tejidos células LTh2 (32). A su vez GATA 3 inhibe a STAT 4 y a T-bet, con lo que se inhibe la diferenciación a Th1. (4).

Eosinófilos

Su participación en la fisiopatología del asma se reportó por primera vez en 1908, en un paciente que falleció por asma (2). La eosinofilia es uno de los hallazgos más característicos en asma, se ha relacionado la presencia de eosinófilos junto a neutrófilos en esputo a un fenotipo más severo y asma de difícil control (2,34,35). Los eosinófilos son fuente importante de citoquinas inductoras de la proliferación fibroblástica, síntesis de colágeno y maduración miofibroblástica por medio de la secreción de TGFβ, eicosanoides, leucotrienos, proteínas básicas granulares, especies reactivas de oxígeno (del inglés: *reactive oxigene especies*, ROS). Existe aún duda respecto al papel crucial de los eosinófilos pues al reducir la cantidad de eosinófilos no existe cambio en las características clínicas a pesar de disminuir la cantidad de estas células en muestras de pacientes (16).

Es así que se han encontrado otros factores de riesgo que condicionan el inicio de la enfermedad como lo son la infección por Rhinovirus y Virus Sincitial Respiratorio (VSR), de manera tal que la infección repetida por el VSR durante los tres primeros años de vida incrementa el riesgo de desarrollar asma a los seis años en 26 veces, comparados con el incremento en el riesgo en 3 veces para el caso de la sensibilización alérgica (3,36). Pero es claro que no todos los niños que tuvieron infecciones virales desarrollan asma, por lo que se puede establecer que el desarrollo de esta entidad depende de la interacción múltiples factores (3). La infección viral también tiene una particular importancia como potentes inductores de episodios de agudización de crisis asmáticas, los principales son virus de la influenza, Rhinovirus, VSR, Bocavirus y Metaneumovirus humanos (37,38).

Células T asesinas naturales (NKT)

Actualmente esta población ha tomado importancia desde que se identificaron inicialmente en respuesta

de ratones y primates menores donde la población de NKT invariantes (tipo I) incrementa la hipersensibilidad de la vía aérea al formar parte de la respuesta inicial de los tejidos de la vía aérea (39,40). Como aparente explicación de los eventos asmáticos severos que no responden a glucocorticoides donde una respuesta Th2 no es fundamental, incluso en la ausencia de células CD4+, se ha demostrado su presencia en fluido de lavado bronco alveolar y biopsia endobronquial en la mayoría de las muestras, un aumento significativo del número de células NKT comparados con los grupos controles, que posee niveles casi indetectables (41,42).

Las NKT poseen el receptor de célula T (TCR) que reconocen glucolípidos presentados mediante CD1d diferente a los antígenos presentados por el MHC II, una vez activada, dicha célula está en capacidad de generar citoquinas tales como: IL 4, IL13, INF γ , pero en general, están en capacidad de generar citoquinas propias de LTh1, LTh2, LTh17 (43). Los NKT aumentan en número después del contacto con el alérgeno en asmáticos (4).

Linfocitos T CD4+

Linfocitos T colaboradores 1 (Th1)

Se ha encontrado un elevado nivel del INF γ en el esputo y de secreciones de BAL de pacientes asmáticos, y se ha visto que la eosinofilia es más marcada, dado que al parecer el TNF α favorece dicho proceso. Cuando se estimula el TCR, se genera IL-2 y la expresión de su receptor, que favorece la diferenciación de los LT CD8+ y LTreg. Los niveles de esta IL se encuentran elevados en asmáticos sintomáticos (2,4). La expresión de las células CD4+ del gen de caja T (T-bet) se encuentra dramáticamente bajos en muestras de tejido humano y animal con hipersensibilidad de la vía aérea (44).

Linfocitos T colaboradores 2 (Th2)

Las citoquinas que se relacionan con el LTh2, pueden ser producidas por otras células, es importante destacar que no son las únicas moléculas involucradas en la fisiopatología del asma, pudiendo iniciar y perpetuar la enfermedad (2,4). Se ha cuantificado el número de LTh2 en el fluido del lavado bronquio alveolar (BAL), de pacientes asmáticos, y no son predominantes frente a otras células, por otro lado, se sabe que sólo incrementan su número inmediatamente después del reto alérgico, y no después de que éste ha sucedido, lo que indica que hay otras células reclutadas a la vía aérea.

La cuantificación de factores de transcripción característicos de LTh2, como GATA3 en biopsia pulmonar característico de Th2 se encuentran aumentados (2,4).

Se ha identificado que la actividad permanente en tejido respiratorio puede ser asociada a la subpoblación de CD4 Th2 de memoria estimuladas por las CDs presentes en el tejido (2). Por lo tanto los cambios vasculares presentados en la remodelación de la vía aérea secundarios a VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) se asocia con aumentos de la inflamación y estimulación de esta respuesta Th2 (45).

Linfocitos T colaboradores 9 (Th9)

Los LTh9, son generados en la presencia de TNF α e IL 4 (46). Después de exponer los LT *naive* a la IL 4 y TGF β , se evidenció un aumento en la producción de IL 9 y de IL 10. Estas células son diferentes a las poblaciones de LTh1, LTh17 y LTreg (47,48). Es importante anotar que aún no es claro si los LTh9 se diferencian directamente del LT *naive* (48). Por otro lado, no presentan un factor de transcripción característico como el T-bet, GATA 3, ROR γ t ni Foxp3; lo que sugiere un subconjunto diferente de LT colaborador. Se sabe que estas células no son inductoras de anergia ni de supresión, pues pueden proliferar junto con otras células T efectoras (47). Dentro de la plasticidad de los LT colaboradores, se sabe que el TGF β , puede inhibir la producción de citoquinas por el LTh2 y cambiar la respuesta hacia la producción de IL 9 e IL 10, donde esta inducción de respuesta independiente de Th2 es por sí misma una posible explicación a fenómenos en la patología respiratoria relacionada con una alteración entre la regulación efectiva de Treg y la prevalencia de Th2 (47).

Linfocitos T colaboradores 17 (Th17)

Los LTh17 inicialmente se han asociado con actividad inflamatoria en las enfermedades de etiología autoinmune y producen IL17 e IL22 (49,50). En su diferenciación son importantes: TGF β , IL 6, IL 1 β . Este subgrupo de células pueden ser reconocidas por la expresión de CCR6 y CD161 (43). Es una población celular que se encuentra aumentada en la vía aérea de asmáticos, produciendo un aumento en la IL17 en el fluido BAL. Sin embargo, no es la única fuente de esta Interleuquina, dado que también puede ser producida por macrófagos alveolares, LT CD8+, NK, LT γ d. Cuando se administra la IL17 a ratones por vía intratraqueal, aumenta el recuento de neutrófilos en la vía aérea. Una vez la IL17 se une a su receptor IL17R, genera una cascada

intracelular proinflamatoria a través de la activación del NFκβ y MAPK (del inglés: *mitogen activated protein kinase*), que genera quimioquinas que activan para el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos; aparte de ello, estimula la síntesis de IL 6 y de ICAM-1 (inglés: *Intercellular Adhesion Molecule 1*, o CD54) pudiendo vincularse este patrón de respuesta como un factor desencadenante que permita la inducción de una respuesta inflamatoria intensa que lleve a la sensibilización al iniciarse el reto por parte del alérgeno (4).

Linfocitos T reguladores (Th3-Treg)

Ejercen su función regulatoria a través de la producción del IL 10, TGFβ y que pueden llevar a una completa inhibición de la hiperreactividad de la vía aérea, también a través de la expresión de CTLA 4, y de la disminución de la expresión de MHC II y de moléculas co estimuladoras. Por otro lado, poseen TLRs lo que facilita establecer una vía de comunicación adicional entre la inmunidad innata y la adaptativa (4,51).

Linfocitos T CD8+

Se ha encontrado que las células LT CD8+ una población minoritaria en la vía aérea de pacientes que expresan IL4 e IL5, pese a esto, no hay claridad frente al mecanismo por el cual los antígenos de alérgenos exógenos son reconocidos por esta población celular, hay estudios que apuntan a un papel regulador controlador de la respuesta Th2 relacionándolo también con la importancia del reto inmunológico en edades tempranas a virus (43).

Citoquinas

Las moléculas de señalización del sistema inmunológico son fundamentales para la coordinación y desarrollo de un patrón de respuesta determinado y a pesar de ser aparentes diferentes fenotipos muchas funciones se sobrepone entre la respuesta inmunológica por tal razón a continuación se describen los hallazgos más relevantes en relación a las diferentes ILs y asma.

IL4

Polimorfismos de la IL4 y su receptor han sido relacionados al desarrollo de asma y otros fenotipos alérgicos en población caucásica al encontrarse en estudios de análisis genéticos y moleculares (52). Es de vital importancia para el desarrollo de la IgE y para el desarrollo y reclutamiento de los LTh2, a nivel de vía aérea, generando eosinofilia

e inflamación pero sin hiperreactividad bronquial, de ahí que en modelos experimentales, se desarrolle menos inflamación al bloquear la activación de su receptor, sea ha evidenciado reducción de la hiperreactividad bronquial en modelo experimental, explicado por la homología de las funciones biológicas con la IL-13 y una vía común de interacción intercelular por sus receptores (4,53,54), también ha sido vinculada a la metaplasia de las células caliciformes, la remodelación del músculo liso y la activación de macrófagos por la vía alternativa (55). Finalmente, se observa un marcado aumento en pacientes que no han recibido tratamiento con glucocorticoides así como bajas concentraciones de IFNγ (56).

IL5

Se relaciona estrechamente con la maduración, diferenciación y supervivencia de los eosinófilos, su administración en pacientes asmáticos, no genera eosinofilia, efecto que se logra satisfactoriamente en modelos experimentales. Se sabe que la IL3 y el GM-CSF favorecen los procesos anteriormente mencionados para los eosinófilos (3,57). El uso de anticuerpos monoclonales como el Mepolizumab, frente a esta interleuquina ha mostrado mejoría de la sintomatología en pacientes con síndrome hipereosinofílico y recientemente en asma severo con disminución de la severidad de las exacerbaciones y mejoría de las escalas de actividad (35,58,59).

IL6

Es producida por el LTh2, pero también es generada por otras células, dentro de las que se encuentran las células epiteliales de la vía aérea. Es una citoquina proinflamatoria de fase aguda que se vincula con la diferenciación de los LTh2 y con la proliferación de los LTh2 de memoria. En roedores, el bloqueo de la subunidad α del receptor soluble reduce la inflamación de la vía aérea (43).

IL9

Se encuentra relacionada con la hiperreactividad e inflamación de la vía aérea, la proliferación de mastocitos, es inductora de IL5 e IL13 por parte de células diferentes a los LT. Se conocen diferentes fuentes de IL 9, dentro de las cuales se encuentran: mastocitos, eosinófilos, LTh2, LTh17, LTh9 (4,48). También se ha asociado a la inducción de hiperplasia de las células caliciformes junto a la IL13 (16). las biopsias bronquiales de pacientes con asma atópica, muestran un elevado número de células IL 9 mRNA+, comparado con los controles (47).

La IL9 trabaja conjuntamente con el TGF β , para conseguir la diferenciación del LT *naive* a LTh17, pero la producción de IL9 por el LTh17, está regulada por la IL23. *In vivo*, la ausencia de señalización de la IL9 debilita la actividad supresora de los LTreg (48). Respecto a la relación entre la IL9 y la producción de IgE, se encontró que su receptor estaba presente en Linfocitos B (LB). Este receptor mostró ser funcional pues tras la administración de su ligando, hay un aumento en la fosforilación de STAT 3 y STAT 5. La IL9 por sí misma no es capaz de estimular la producción de IgE, sin embargo si media la producción de esta inmunoglobulina indirectamente por la acción de la IL4. (60). En los eosinófilos se identificó un incremento de 60 veces la producción de dicha de IL9 después de la exposición al alérgeno (ácaros del polvo) (61). La infección por VSR también en tejido bronquial puede llevar a un aumento de esta interleuquina (62).

Durante la respuesta alérgica *in vivo*, se desconoce si las células que secretan IL9 son diferentes de los LTh2 o si estas pueden ser reprogramadas a LTh9 (47).

IL10

Se ha asociado que la respuesta reguladora de los fenotipos del asma esta dado por células T reguladoras y por células CD4+ secretoras de IL10 antígeno específicas (63). Los niveles de IL10, están disminuidos en el fluido del BAL de pacientes asmáticos (4). La IL10 modula la función de varias células efectoras asociadas con las enfermedades alérgicas; modificando la activación de las células Th2, mastocitos, eosinófilos y la relación de inmunoglobulina G (IgG) respecto a la IgE. Varios indicios de la importancia de esta citoquina proviene de análisis de pacientes con asma de difícil manejo con glucocorticoides, en donde las células CD4+ poseen una alteración que lleva a bajos niveles de IL10, y con la administración de vitamina D3 esta respuesta mejora de manera significativa (63). Se ha encontrado que los niveles de TGF β brindan mayor información respecto al control en el control de la enfermedad (64).

IL12

La IL12 está involucrada en la diferenciación del LTh1, y su expresión se encuentra disminuida en las biopsias de pacientes asmáticos. La administración de a modelos experimentales, reduce la hiperreactividad bronquial y la inflamación, lo que está mediado en parte por niveles elevados de INF γ (3).

IL13

Dentro de los reportes iniciales de patología respiratoria se relaciona con la formación de granulomas y respuesta de hiperactividad inmunológica (65). Se ha relacionado su actividad de forma crucial con la inducción de expresión de factores de respuesta Th2 en tejidos afectados. Su expresión aumenta la resistencia de la vía aérea y de igual forma la producción de TGF β y eotaxina (28,53). Es crucial en la inducción de la secreción de moco a nivel epitelial por su estímulo en la actividad y proliferación de las células caliciformes, permitiendo el paso de un fenotipo absortivo a uno secretor (2,16). Está relacionada con la hiperreactividad bronquial, se ha demostrado este efecto cuando se bloquea la actividad de dicha citoquina. Al parecer inhibiendo la subunidad alfa de la IL13 e IL4, como se mencionó anteriormente tienen cierta homología funcional, se obtienen cambios más significativos que inhibiendo cada una por separado (3). Se ha vinculado con la inducción de proteínas tipo quitinasa (27). En estudios animales que la expresión de factores asociados a quimioquinas como el receptor de CCL5 (CCR5) y la quimioquina CCL6 son fundamentales para la inducción de una respuesta efectiva donde permite la inducción metaloproteinasas e inhibición de caspasas (5,66).

En la inmunidad innata recientemente se ha asociado a la respuesta de hiperreactividad de la vía aérea inducida por virus y la producción de IL33, el análisis de la producción de citoquinas por la infección por virus de la influenza, donde especialmente los casos de pandemia donde la mortalidad por exacerbación de asma asociada al virus aumento considerablemente (38,67).

IL18

Polimorfismos de su receptor se han asociado a un fenotipo de atopía, incluyendo dermatitis atópica, hiperreactividad bronquial y asma, donde una de sus principales funciones es la sinergia con la IL2 al regular la expresión de IgE, aunque en ausencia de IL12 promueve la respuesta Th2 al aumentar la secreción de IL4 (68).

IL23

Forma parte del eje de actividad de la IL17, comparte muchas similitudes estructurales con la IL12, se considera que esta en estrecha relación con los fenómenos inflamatorios donde la respuesta Th17 pudiera estar involucrada con asma, sin embargo, estudios de regu-

lación de la IL23 han mostrado una disminución de la hiperreactividad bronquial sin afectación de la respuesta Th17 (69).

IL31

La IL31 es miembro de la familia de la IL6, que también es producida por los LTh2, y se ha encontrado una concentración elevada en el suero de pacientes asmáticos. Su rol en el asma no es completamente claro, podría alterar el funcionamiento de las células epiteliales facilitando la sensibilización (43).

Conclusiones

La fisiopatología del asma a medida que surgen avances en las ciencias básicas y clínicas es modificada. Recientes estudios han mostrado resultados que permiten un mayor control sobre la enfermedad, por ejemplo los estudios clínicos con medicamentos anti-interleuquinas a partir de los hallazgos de su relevancia dentro de la generación de una respuesta de hiperreactividad y la inflamación crónica en el tejido de la vía aérea. Junto a estos avances también se busca el identificar los factores que influyen el desarrollo de esta patología compleja, resaltando la importancia de las particularidades poblacionales o individuales respecto a la compleja interacción entre su genotipo, la respuesta inmune innata, adaptativa y el medio ambiente.

Agradecimientos

Agradecemos a Juan David Cano. Estudiante de IV semestre del Programa de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, por su colaboración en el diseño y elaboración de la figura presentada en este artículo.

Referencias

1. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb; 105(2 Pt 2):S466-72.
2. Cohn L, Elias J a, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22:789-815.
3. Lin K-W, Li J, Finn PW. Emerging pathways in asthma: Innate and adaptive interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov; 1810(11):1052-8.
4. Mullane K. Asthma translational medicine: Report card. *Biochem Pharmacol*. 2011 Sep 15; 82(6):567-85.
5. Ma B, Liu W, Homer RJ, Lee PJ, Coyle AJ, Lora JM, et al. Role of CCR5 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol*. 2006 Apr 15; 176(8):4968-78.
6. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006 Jul; 130(1 Suppl):4S-12S.
7. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jan; 46(1):1-17.
8. Reed CE. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Sep; 118(3):543-8; quiz 549-50.
9. Szeffler SJ. Advancing asthma care: The glass is only half full! *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep; 128(3):485-94.
10. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Dec 23; 118(7):439-50.
11. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct; 128(4):740-50.
12. Buc M, Dzurilla M, Vrlík M, Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009 Sep-Oct; 57(5):331-44.
13. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. 2011 Mar; 12(3):189-94.
14. Racila DM, Kline JN. Perspectives in asthma: molecular use of microbial products in asthma prevention and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec; 116(6):1202-5.
15. Girodet P-O, Ozier A, Bara I, Tunon de Lara J-M, Marthan R, Berger P. Airway remodeling in asthma: new mechanisms and potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther*. 2011 Jun; 130(3):325-37.
16. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May 31; 128(3):451-62.
17. Botturi K, Langelot M, Lair D, Pipet A, Pain M, Chesne J, et al. Preventing asthma exacerbations: what are the targets? *Pharmacol Ther*. 2011 Jul; 131(1):114-29.
18. Calixto OJ, Vasquez JF, Pachon DP. Papel de los receptores de la inmunidad innata en el reconocimiento de los PAMP ' s. *Revista semilleros Med*. 2010; 4(1):20-32.
19. Calixto OJ, Vasquez JF, Pachon DP. El eslabon perdido entre la respuesta inmune y la adaptativa, NKT ' S. *Revista semilleros Med*. 2011; 5(1):24-36.
20. Duez C, Gosset P, Tonnel A-B. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur J Dermatol*. 2006 Jan-Feb; 16(1):12-6.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7):e1000097.
22. Heine H. TLRs, NLRs and RLRs: Innate sensors and their impact on allergic diseases - A current view. *Immunol Lett*. 2011 Sep 30; 139(1-2):14-24.
23. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar; 113(3):482-8.
24. Magalhaes JG, Sorbara MT, Girardin SE, Philpott DJ. What is new with Nods? *Curr Opin Immunol*. 2011 Feb; 23(1):29-34.
25. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009 Aug; 21(4):242-53.
26. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim Y-K, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science*. 2004 Jun 11; 304(5677):1678-82.
27. Elias J a, Homer RJ, Hamid Q, Lee CG. Chitinases and chitinase-like proteins in T(H)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep; 116(3):497-500.
28. Da Silva C a, Chalouni C, Williams A, Hartl D, Lee CG, Elias J a. Chitin is a size-dependent regulator of macrophage TNF and IL-10 production. *J Immunol*. 2009 Mar 15; 182(6):3573-82.

29. Lee CG, Elias J a. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010 Jan;2(1):20-7.
30. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15; 357(20):2016-27.
31. Lee CG, Hartl D, Lee GR, Koller B, Matsuura H, Da Silva C a, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J Exp Med.* 2009 May 11; 206(5):1149-66.
32. Hartl D, Lee CG, Da Silva C a, Chupp GL, Elias J a. Novel biomarkers in asthma: chemokines and chitinase-like proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb; 9(1):60-6.
33. Holgate ST, Roberts G, Arshad HS, Howarth PH, Davies DE. The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Dec; 6(8):655-9.
34. Apter AJ. Advances in adult asthma diagnosis and treatment and HEDQ in 2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan; 127(1):116-22.
35. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct; 128(4):740-50.
36. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg K a, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Oct 1; 178(7):667-72.
37. Dulek DE, Peebles RS. Viruses and asthma. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Nov; 1810(11):1080-90.
38. Bordon Y. Asthma and allergy: influenza virus and an innate form of asthma. *Nat Rev Immunol.* 2011 Jun 17; 11(7):443.
39. Matangkasombut P, Pichavant M, Yasumi T, Hendricks C, Savage PB, Dekruyff RH, et al. Direct activation of natural killer T cells induces airway hyperreactivity in nonhuman primates. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 May; 121(5):1287-9.
40. Liberati a., Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP a, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21; 339:b2700.
41. Umetsu DT, Dekruyff RH. Natural killer T cells are important in the pathogenesis of asthma: the many pathways to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 May; 125(5):975-9.
42. Hamzaoui A, Cheik Rouhou S, Graïri H, Abid H, Ammar J, Chelbi H, et al. NKT cells in the induced sputum of severe asthmatics. *Mediators Inflamm.* 2006 Jan; 2006(2):71214.
43. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec; 126(6):1081-91; quiz 1092-3.
44. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:445-89.
45. Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med.* 2004 Oct; 10(10):1095-103.
46. Holgate ST. Pathophysiology of asthma: What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul 30; 128(3):495-505.
47. Soroosh P, Doherty T a. Th9 and allergic disease. *Immunology.* 2009 Aug; 127(4):450-8.
48. Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(6):257.
49. Wang Y-H, Wills-Karp M. The Potential Role of Interleukin-17 in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Oct; 11(5):388-94.
50. Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology.* 2010 Jun; 130(2):166-71.
51. Presser K, Schwinge D, Wegmann M, Huber S, Schmitt S, Quas A, et al. Coexpression of TGF-beta1 and IL-10 enables regulatory T cells to completely suppress airway hyperreactivity. *J Immunol.* 2008 Dec 1; 181(11):7751-8.
52. Beghé B, Barton S, Rorke S, Peng Q, Sayers I, Gaunt T, et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy.* 2003 Aug; 33(8):1111-7.
53. Munitz a, Brandt EB, Mingler M, Finkelman FD, Rothenberg ME. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor alpha1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 May 20; 105(20):7240-5.
54. Lewis CC, Aronow B, Hutton J, Santeliz J, Dienger K, Herman N, et al. Unique and overlapping gene expression patterns driven by IL-4 and IL-13 in the mouse lung. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr; 123(4):795-804.e8.
55. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GKK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol.* 2010 Mar 15; 184(4):1663-74.
56. Lama M, Chatterjee M, Nayak CR, Chaudhuri TK. Increased interleukin-4 and decreased interferon- levels in serum of children with asthma. *Cytokine.* 2011 Sep; 55(3):335-8.
57. Park BL, Kim LH, Choi YH, Lee J-H, Rhim T, Lee YM, et al. Interleukin 3 (IL3) polymorphisms associated with decreased risk of asthma and atopy. *J Hum Genet.* 2004; 49(10):517-27.
58. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon H-uwe, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20; 358(12):1215-28.
59. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5; 360(10):973-84.
60. Fawaz LM, Sharif-Askari E, Hajoui O, Soussi-Gounni A, Hamid Q, Mazer BD. Expression of IL-9 receptor alpha chain on human germinal center B cells modulates IgE secretion. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov; 120(5):1208-15.
61. Fujisawa T, Katsumata H, Kato Y. House dust mite extract induces interleukin-9 expression in human eosinophils. *Allergol Int.* 2008 Jun; 57(2):141-6.
62. McNamara PS, Flanagan BF, Baldwin LM, Newland P, Hart CA, Smyth RL. Interleukin 9 production in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Lancet.* 2004 Mar 27; 363(9414):1031-7.
63. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2005 Apr; 5(4):271-83.
64. Tsai T-C, Lu J-H, Chen S-J, Tang R-B. Soluble interleukin-10 and transforming growth factor-beta in children with acute exacerbation of allergic asthma. *J Asthma.* 2009 Feb; 46(1):21-4.
65. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol.* 2003 Jan; 21:425-56.
66. Ma B, Zhu Z, Homer RJ, Gerard C, Strieter R, Elias J a. The C10/CCL6 chemokine and CCR1 play critical roles in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol.* 2004 Feb 1; 172(3):1872-81.
67. Cormier S a, Kolls JK. Innate IL-13 in virus-induced asthma? *Nat Immunol.* 2011 Jan; 12(7):587-8.
68. Zhu G, Whyte MKB, Vestbo J, Carlsen K, Carlsen K-H, Lenney W, et al. Interleukin 18 receptor 1 gene polymorphisms are associated with asthma. *Eur J Hum Genet.* 2008 Sep; 16(9):1083-90.
69. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res.* 2010 Jan; 20(1):62-71.

LA GEOMETRÍA FRACTAL EN EL AVANCE DE LA MEDICINA

GERMÁN PUERTA¹, DIANA MUÑOZ¹, SARITH VITERY¹, INGRID ROJAS¹, JESSICA MORA¹, DIEGO SALAMANCA¹, PEDRO DAVID MONDRAGÓN¹, CATALINA CORREA², PEDRO BERNAL³, JOAO CUESTA⁴, JAVIER RODRÍGUEZ⁵

Resumen

Ante la necesidad de crear una geometría que permitiera medir objetivamente objetos irregulares nació la geometría fractal, siendo apropiada para caracterizar las estructuras humanas. Su aplicación ha permitido el desarrollo de caracterizaciones y diagnósticos en diferentes campos de la medicina. En este trabajo se realizará una revisión de los aportes a nivel teórico, experimental y clínico desarrollados por el grupo Insight con base en geometría fractal, en campos como la morfología y dinámica cardiaca, la inmunología, el análisis de la radiografía de tórax o la morfología celular. Se hará especial énfasis en el desarrollo de un método diagnóstico de la dinámica cardiaca en holter que diferencia normalidad, enfermedad y evolución entre estos estados con base en la teoría de la probabilidad y proporciones de la entropía; así como en el desarrollo de una generalización en la cual se determinan la totalidad de prototipos fractales arteriales en el proceso de estenosis, con base en el concepto de Armonía Matemática intrínseca, de utilidad práctica en el campo de experimentación en restenosis.

Palabras clave: Fractal, Geometría fractal, ley de Zipf-Mandelbrot, dimensión fractal, Box-Counting.

FRACTAL GEOMETRY IN THE PROGRESS OF MEDICINE

Abstract

Fractal geometry was born in front of the need to create a geometry that allows to objectively measuring irregular objects; it is appropriate to characterize human structures. Its application has allowed the characterizations and diagnoses development in different medicine fields. In this work will be make a review of the theoretical, experimental and clinical contributions developed by Insight Group in the basis of fractal geometry, in fields as cardiac morphology and dynamics, immunology, torax x-ray analysis or cellular morphology. It will be make with an special emphasis on a diagnostic method development for cardiac dynamics that differentiates normality, disease and evolution between these states, based on probability theory and entropy proportions; the emphasis will be also on a generalization development, in which arterial fractal prototypes totality in stenosis process is determine, on the basis of Intrinsic Mathematical harmony concept, that has a practical usefulness in the reestenosis experimentation field.

Key words: Fractal, fractal geometry, Zipf-Mandelbrot law, fractal dimension, Box-Counting.

¹ Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

² PSY. Investigadora Grupo Insight. Docente Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

³ Investigador Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country.

⁴ Msc. Enseñanza de las ciencias. Investigador Grupo GECS. Docente de la Facultad de Educación y Humanidades. Universidad Militar Nueva Granada.

⁵ MD. Director Grupo de Investigación Insight. Docente Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country. Dirección electrónica para correspondencia: grupoinsight2025@yahoo.es

Introducción

Benoit Mandelbrot en 1975, fue quien por primera vez propuso el término fractal para designar objetos con formas de predominio irregular, logrando esto mediante la aplicación repetida de una función a un punto Z en el plano complejo; al graficar estos conjuntos en las computadoras, aparecían entonces figuras intrincadas y extrañas que Mandelbrot nombró fractales, relacionando esta palabra con fracción, fragmentado o roto, derivándola del Latín *fractus* (1).

La geometría euclidiana trata con objetos relativamente simples, conformados por rectas y curvas suaves. Los objetos geométricos que se producen a través del proceso de generación fractal llegan a complejidades que incluso rechazan la existencia de longitudes específicas, y aun también existen ignorando las dimensiones usuales que se expresan con números enteros; siendo estos 1, 2 y 3. Aparecen entonces a través de los fractales curvas limitadas pero de longitud infinita y dimensiones que es necesario expresar con enteros y decimales, acuñando de esta forma el término de dimensión fractal (1,2).

En la naturaleza predominan los objetos irregulares, el cuerpo humano de igual forma se encuentra compuesto por estructuras que tienen forma irregular, pero tradicionalmente se ha tratado de caracterizar el cuerpo humano con la geometría euclidiana clásica basándose en su aproximación a líneas, áreas y volúmenes regulares. La medida dimensional de un objeto irregular es diferente a la que se hace a base de objetos de la geometría clásica, ya que si por ejemplo tomamos un objeto como una costa podemos ver que no es un plano ni una recta y visto de esta manera, la forma más exacta de acercarse a su dimensión real es la determinación de una dimensión entre 1 y 2 acudiendo a los números decimales entre estos enteros dándonos un acercamiento mucho más real de la dimensión del objeto en el espacio (3-4).

Existen tres tipos de fractales pero a pesar de ser parte de un mismo conjunto guardan diferencias importantes entre ellos. El primer tipo de fractal es el fractal abstracto, en el cual su característica principal es su sibi semejanza al ser similar entre sus partes y la totalidad; a mejor forma de medir este tipo de fractal es mediante la dimensión de Hausdorff. El segundo tipo de fractal es el fractal salvaje, cuya característica principal es la superposición entre sus partes, la mejor forma de medir este tipo de fractal es mediante el método de box-counting. El último tipo de fractal es el fractal estadístico, caracterizado por distribuciones hiperbólicas,

y en el cual el mejor método de medirlo es a través del uso de la ley de Zipf y Mandelbrot (3).

La geometría fractal se ha aplicado en diversos campos tales como la economía, la morfología, geología incluyendo el análisis de espacios de fase en sistemas dinámicos (5-7). La amplia gama de aplicaciones de la metodología fractal también se ha extendido en el campo de la medicina, la cual se ha aplicado a mamografías contribuyendo a la disminución de falsos positivos. De igual forma se ha usado para la determinación de diferentes tipos de lesiones neoplásicas y preneoplásicas en cáncer de vejiga, en el análisis de tumoraciones de la mucosa oral, y también se ha documentado su uso para diferenciar vasculatura sana y tumoral en ratones andrógenodependientes. En la literatura médica se encuentran documentadas múltiples aplicaciones de la geometría fractal en la caracterización de células y tejidos (8-12), pero la mayoría de los trabajos en geometría fractal tienen como fundamento la comparación de medidas fractales aisladas para la búsqueda de rangos característicos de estados de normalidad y enfermedad, lo cual en la mayoría de los casos impide la determinación de diferencias que los permitan caracterizar a través de este método (13-16).

Células humanas como fractales salvajes

La aplicación del análisis fractal para medir los contornos de las células normales así como aquellas que presentan algún tipo de anormalidad, ha mostrado la posibilidad de caracterización matemática de su irregularidad, logrando establecer con esto una medida objetiva y reproducible de células del cuerpo humano. Por ejemplo Rodríguez y cols. (17), a partir de la geometría fractal de células del epitelio escamoso de cuello uterino clasificadas como normales, atipias escamosas de significado indeterminado (ASC-US) y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LEIBG), diagnosticadas mediante observación microscópica, desarrollaron mediciones matemáticas que permiten su caracterización a través de un estudio exploratorio descriptivo en el que calcularon las dimensiones fractales con el método de box-counting, de los contornos celular y nuclear, a partir de fotografías digitales diagnosticadas con criterios citomorfológicos mediante observación microscópica convencional. Gracias al uso de esta metodología Rodríguez y cols. desarrollaron una medida cuantitativa, objetiva y reproducible del grado de irregularidad de células del epitelio escamoso de cuello uterino, identificadas microscópicamente como normales, ASC-US

y LEI BG; con esto se evidencia una organización fractal en la arquitectura celular normal, así como en células ASC-US y las LEI BG (17).

Con este trabajo Rodríguez y cols. lograron establecer no sólo una medida numérica del grado de irregularidad de células neoplásicas y preneoplásicas en placas histológicas de células de cuello uterino, sino una determinación objetiva de un diagnóstico de tamizaje que normalmente se hace bajo el sistema Bethesda, el cual tiene como limitación que está basado en determinaciones cualitativas para valorar el grado de lesión haciéndolo dependiente de la experiencia del observador (17,18).

De igual forma, en la determinación de la morfología de las células rojas sanguíneas la tamización se hace sin claros criterios matemáticos o geométricos de diagnóstico, mediante observación microscópica basada en la pericia del evaluador. De acuerdo con la observación experimental, la célula cambia de forma durante su almacenamiento, y se ha establecido que la forma óptima del eritrocito para la circulación in Vitro corresponde a la del discocito, pues al transformarse en estomatocito se altera el paso a través de la microcirculación, debido a la disminución de la filtrabilidad celular, mientras que al transformarse en equinocito puede alterarse el flujo en los grandes vasos. Debido a esto se hace necesario caracterizar la viabilidad eritrocitaria de manera precisa y objetiva (13,14). Dentro de los trabajos desarrollados para la descripción matemática de los hematíes, (19-22) Rodríguez y cols. (19) realizaron un trabajo en donde calcularon las dimensiones fractales, el número de espacios de ocupación del borde en el espacio de box-counting y la superficie ocupada por la imagen en píxeles de dos grupos de eritrocitos provenientes de pacientes y de bolsas para transfusión, utilizando el método de box-counting y un software desarrollado para tal efecto, estableciendo parámetros eficaces para diferenciar muestras con alteraciones eritrocitarias de utilidad para análisis de bolsas de transfusión en la práctica clínica cotidiana (19).

Fractales estadísticos en el comportamiento del sistema inmune

La ley de Zipf-Mandelbrot es una ley empírica desarrollada para la caracterización de fenómenos que presentan frecuencias de alguna variable. Está basada en una organización jerárquica para las frecuencias de aparición de palabras en un texto desarrollada por Zipf, asignando rangos a estas frecuencias y en donde la mayor frecuencia corresponde al menor rango, de manera tal que se evidencia un comportamiento hiperbólico

del fenómeno. Mandelbrot definió la dimensión fractal estadística mediante una linealización logarítmica de las frecuencias y de los rangos y el cálculo del inverso de la pendiente de esta linealización (3).

Rodríguez (23) desarrolló una caracterización del repertorio inmune T y clones de células Th contra un alérgeno específico, el Poa P9, de un paciente alérgico; con base en una analogía con el lenguaje para aplicar la ley de Zipf-Mandelbrot, se estableció el comportamiento fractal estadístico del repertorio T específico para el alérgeno Poa p9 en presencia y ausencia de interferón alfa y las frecuencias de células Th, evidenciando que los repertorios y en específico estos patrones pueden expresarse en forma de una ley matemática objetiva y reproducible, lo cual puede tener implicaciones generales y clínicas para la inmunología. En este trabajo el grado de complejidad cuantifica matemáticamente de manera precisa los repertorios contra alérgenos in vitro y sus posibles inmunoterapias.

Medición fractal de radiografías de tórax

Se han hecho medidas fractales en radiografías de tórax (24,25); inicialmente se calcularon las dimensiones fractales mediante el método de box-counting a tres objetos definidos para 20 individuos sanos entre las edades de 18 y 32 años, encontrando similitudes en la primera cifra significativa para dos o los tres objetos medidos, mientras que la segunda cifra significativa resultó diferente para los tres objetos evaluados (24). En otro trabajo aplicó la geometría fractal a la caracterización de 14 radiografías de tórax de individuos con diferentes patologías (25); para ello se calcularon mediante el método de box-counting las dimensiones fractales de tres objetos definidos, la cavidad torácica, la silueta cardíaca y la superposición de estas partes. Se realizó una primera aproximación que puede ser útil para el desarrollo posterior de investigaciones en las que sea posible generar parámetros diferenciadores de aplicación clínica, al establecer una metodología adecuada para la medición objetiva de placas de tórax, independientes de la experiencia y subjetividad del observador (25).

Teoría fractal en la cardiología

Diagnóstico de ecocardiografías pediátricas con medidas de dimensión fractal evaluadas con armonía matemática intrínseca

La ecocardiografía es un examen frecuentemente usado en la evaluación del estado del funcionamiento

cardíaco, no invasivo y de bajo costo, razón por la cual se desarrollaron medidas fractales de aplicación clínica.

En este trabajo, Rodríguez y cols. (26) desarrollaron una metodología de ayuda diagnóstica para ecocardiogramas pediátricos. A partir de 28 imágenes ecocardiográficas, 12 de las cuales correspondían a pacientes enfermos entre los 10 días de nacidos y 17 años de edad, se seleccionaron dos prototipos de normalidad y dos prototipos de enfermedad y se realizaron medidas de las dimensiones fractales con el método de Box-Counting de imágenes en sístole y diástole, denominadas isla 2 e isla 1 respectivamente.

Luego con el concepto de armonía matemática intrínseca se evaluó la relación entre la isla 1 con la isla 2, la isla 1 y la isla total, y la isla 2 y la isla total.

Los pacientes normales difieren sólo en su primera cifra significativa, mínimo en una de las tres comparaciones de las islas. En contraste, los pacientes enfermos se caracterizaron porque sus dimensiones fractales diferían en la segunda, tercera y cuarta cifra significativa, pero no presentaban una diferencia en la primera cifra significativa en ninguna de las tres comparaciones. De acuerdo a estos resultados el 67% de los pacientes considerados como normales podrían ser mejor diagnosticados y se estableció un diagnóstico objetivo y reproducible, aplicable en la clínica (26).

Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardíaca

El ventriculograma, examen diagnóstico de tipo invasivo en donde se evalúa el ventrículo izquierdo, fue medido a partir de dimensiones fractales (27). Se utilizó la ventriculografía izquierda realizada por indicación médica a 17 pacientes, 6 con fracción de eyección normal y 11 con fracción de eyección menor al 40% -lesión severa-; se calcularon las dimensiones fractales del ventrículo izquierdo en sístole, en diástole y la totalidad mediante el método simplificado de box-counting, medidas que fueron comparadas a través de los grados de similitud. La totalidad fue obtenida realizando una abstracción numérica a partir de los valores en sístole y diástole. Esta metodología permitió diferenciar matemáticamente ventriculogramas normales de aquellos con fracción de eyección menor al 40%, es decir pacientes sanos de pacientes con lesión severa, estableciendo que cuando un ventriculograma presente grados de similitud mayores a 2^{10} en cualquiera de las regiones comparadas,

tendrá una fracción de eyección menor al 40%, y de lo contrario será normal. Es así como se desarrolló una metodología de evaluación que caracteriza de manera objetiva el ventrículo izquierdo, diferenciando normal de severo al establecer relaciones matemáticas entre las dimensiones fractales de los objetos componentes por medio de grados de similitud, metodología que es aplicable a cualquier caso particular, sin necesidad de incurrir en el uso de grandes muestras ni de análisis estadísticos.

Variabilidad de la dimensión fractal de la ramificación coronaria en presencia y ausencia de enfermedad arterial oclusiva

A partir del cálculo de dimensiones fractales también se ha evaluado la ramificación coronaria izquierda RCI, obtenida en la angiografía (28,29). En un primer trabajo se compararon pacientes con enfermedad arterial oclusiva (EAO) severa y en ausencia de ella (28); se tomaron los exámenes de 14 pacientes, 7 sin enfermedad oclusiva y 7 con EAO severa, y se calcularon las dimensiones fractales del objeto visto en cada una de las imágenes consecutivas entre sístole y diástole, medidas evaluadas mediante la variabilidad y la diferencia neta. Se encontró que para el primero de estos grupos (sin EAO) la diferencia neta de la variabilidad es generalmente diferente de 0, y que los pacientes del grupo con enfermedad severa presentan menor variabilidad en las secuencias de valores obtenidos. En este trabajo se desarrolló una nueva metodología de evaluación de la RCI, siendo la primera vez que se calculan dimensiones fractales de un objeto en movimiento; la caracterización de la estructura geométrica de la RCI mediante geometría fractal y los conceptos de variabilidad y diferencia neta, permitió diferenciar ramificaciones con ausencia y presencia de EAO severa, al caracterizar la totalidad de la ramificación, independiente de la localización de la obstrucción. Posteriormente Rodríguez y cols. aplicaron la metodología a pacientes con EAO moderada (29); los resultados se compararon con los obtenidos anteriormente para EAO severa y ausencia de ella, encontrando que la similitud matemática hallada entre enfermedad arterial oclusiva moderada y ausencia de esta enfermedad genera diferencias cualitativas y diagnósticas convencionales que son obviadas mediante la metodología desarrollada. Esta metodología, desarrollada a partir de la geometría fractal, permite una caracterización de la dinámica total de la ramificación coronaria y es una medida adecuada para la RCI con EAO moderada, severa y sin ella.

Metodología físico matemática de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca

La teoría de sistemas dinámicos fue desarrollada para describir el estado y evolución de los sistemas, utilizando para ello espacios de fases en donde se representan sus variables dinámicas, construyendo diferentes tipos de atractores, de acuerdo con las características del sistema: cuando se trata de sistemas predecibles, el atractor toma la forma de un punto o un ciclo, mientras que si el sistema es impredecible se trata de un atractor caótico (30). La dimensión fractal ha sido utilizada para caracterizar matemáticamente los atractores caóticos (31).

En el campo de la cardiología, se desarrolló una nueva metodología fractal desarrollando nuevas representaciones de los atractores caóticos de la dinámica cardiaca (32). Los atractores convencionales están hechos de trayectorias que generan fractales salvajes en el espacio de fases, en este trabajo estas trayectorias fueron reemplazadas por las frecuencias de aparición de pares ordenados de frecuencias consecutivas en el tiempo. Se realizó una inducción a partir de 10 holter denominados prototipos, de individuos mayores de 21 años, con dinámicas agudas, crónicas y normales, según diagnósticos clínicos convencionales; estos se seleccionaron por ser casos excluyentes de importancia clínica como dinámicas agudas, crónicas y normales, en el límite inferior de normalidad, que presentan un amplio rango de edades, 21 a 81 años, y también en los valores máximos [87-164], medios [51-98] y mínimos [32-55] de la frecuencia cardíaca.

Se tomaron los valores mínimos y máximos de la frecuencia cardiaca para cada hora, y a partir de estos valores se generó una simulación computacional de frecuencias cardiacas consecutivas; posteriormente haciendo parejas de frecuencias en rangos de a cinco, se cuantificó la frecuencia de aparición para cada pareja en el espacio de fases, que en este caso es un mapa de retardo. Posteriormente se tomaron las probabilidades de aparición en las frecuencias y se dividieron en 3 regiones los atractores para luego calcular la entropía, y luego las proporciones de la entropía en el contexto de la relación S/k.

La probabilidad de un rango particular es definida como la razón del número de parejas de frecuencia cardiaca que ocupen dicho rango y el total de parejas de todo el trazado (33).

$$P(X, Y) = \frac{\text{Frecuencia de aparición de pares ordenados en } X, Y}{\text{Total de pares ordenados}}$$

Donde X, Y son múltiplos de 5.

La entropía es definida con la formula:

$$S = k \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X, Y) \times \ln P(X, Y) \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde: P(X,Y) es la probabilidad para el rango (X, Y), $k = 1.38 \times 10^{-23}$ (J/k), la constante de Boltzmann, y S el valor de la entropía (34,35).

Desde esta ecuación se puede despejar la relación S/k obteniéndose:

$$\frac{S}{k} = \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X, Y) \times \ln P(X, Y) \quad \text{Ecuación 2}$$

que puede ser re-escrita así:

$$\frac{S}{k} = \sum_{a,b} P(a,b) \times \ln P(a,b) + \sum_{c,d} P(c,d) \times \ln P(c,d) + \sum_{e,f} P(e,f) \times \ln P(e,f) + \sum_{g,h} P(g,h) \times \ln P(g,h) \quad \text{Ecuación 3}$$

Para finalmente simplificar la anterior ecuación en la siguiente expresión:

$$\frac{S}{k} = U + D + C + M \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde U es la suma que corresponde a las frecuencias de ocupación de unidades, D es la suma que corresponde a frecuencias de ocupación de decenas, C es la suma que corresponde a frecuencias de ocupación de centenas, M es la suma que corresponde a frecuencias de ocupación de miles, k es igual a la constante de Boltzmann, 1.38×10^{-23} (J/k), S el valor de la entropía (34,35).

Proporciones: divisiones entre las sumas, (partes componentes de la totalidad que corresponde a la proporción S/k) de las frecuencias de ocupación agrupadas en órdenes de magnitud respecto a la totalidad (T) o a ellas mismas (32):

$$U / T; \quad D / T; \quad C / T; \quad M / T; \quad C / M; \quad D / C.$$

Donde T corresponde al valor para la proporción S/k es decir la totalidad.

Mediante la aplicación de esta metodología se estableció un diagnóstico físico matemático donde la anomalía se caracteriza porque por lo menos dos de las proporciones en cualquier región no están contenidas dentro de los límites de normalidad. Adicionalmente se encontró que mediante este método es posible cuantificar el grado de evolución de la enfermedad mediante la evaluación progresiva de las proporciones que se encuentran fuera de los rangos de normalidad, siguiendo el siguiente orden: inicialmente se evalúan las proporciones que corresponden a miles, luego las de centenas, decenas y finalmente las de unidades. De esta manera un holter se encontrará más lejos de la normalidad si presenta proporciones correspondientes a miles fuera de los límites de normalidad, menos alejado si dichas proporciones se encuentran en centenas. De este modo es posible realizar cuantificaciones de la evolución en el tiempo de un paciente, constituyendo una medida preventiva de la dinámica cardiaca, con implicaciones de uso clínico, farmacológico y diagnóstico, pues permite ver el impacto de diferentes tipos de intervenciones en la evolución de la dinámica. La herramienta de ayuda diagnóstica desarrollada evidencia un orden subyacente a la impredecibilidad del caos en la dinámica cardiaca que permite la predicción de diferencias entre normalidad y enfermedad, así como la evolución entre estos estados, siendo aplicable a la clínica para cada caso particular, de forma preventiva e independiente de la patología, intervenciones, y edad si es mayor de 21 años (32).

La ley de la entropía fue enunciada por primera vez en la termodinámica, luego en la teoría cinética de los gases y posteriormente se generalizó para la mecánica estadística (34-36) y para la teoría de la información como una ley no equiprobable de la cantidad de información de un sistema (37). En el trabajo desarrollado por Rodríguez (32) se evidenció una auto-organización de las distribuciones de probabilidad del atractor geométrico que representa la dinámica del sistema. Este es un trabajo novedoso donde la entropía tiene una geometría que es la del atractor fractal, el cual es medido con las proporciones de la entropía para tener distribuciones de probabilidades y proporciones de la entropía con las que se hacen las predicciones de las dinámicas cardiacas de aplicación clínica (32).

Al trabajar desde los métodos de la física teórica es posible realizar predicciones físico-matemáticas de carácter universal, sin necesidad de consideraciones estadísticas; sin embargo dicha validación se realizó con el fin de cumplir con los requisitos y procedimientos de

la disciplina médica actual. Este trabajo se logró mediante un proceso inductivo desde prototipos particulares evaluados en el contexto de un espacio de fases finito universal para todos los atractores, desde el cual pudo desarrollarse una generalización con la ley de la probabilidad y la entropía no equiprobable.

Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial

Rodríguez y cols, (38) realizaron un trabajo sobre arterias coronarias de porcinos midieron placas histológicas de arterias normales y reestenosadas con dimensiones fractales en un modelo experimental en porcinos, evidenciando que estas medidas no permiten establecer diferencias entre normalidad y enfermedad, mientras que el desarrollo de metodologías y conceptos ulteriores, como el de Armonía Matemática Intrínseca (AMI), permiten su diferenciación objetiva.

Se calcularon las dimensiones fractales de arterias coronarias de porcinos sanas y arterias sometidas a reestenosis mediante barotrauma, algunas manejadas con octreotido de somatostatina y otras con placebo. Para ello utilizaron 17 placas histológicas de cortes transversales de las arterias coronarias, 11 tratados con octreótido, tres con placebo y tres sanas. El concepto de armonía matemática intrínseca arterial se desarrolló en respuesta a que con la dimensión fractal aislada era imposible diferenciar arterias sanas de enfermas y con la armonía matemática intrínseca arterial, o sea con relaciones matemáticas fractales entre las partes y la totalidad de la arteria se lograron diferenciaciones entre normalidad y enfermedad objetivas y reproducibles, sin la necesidad de grandes muestras ni de estudios epidemiológicos, sino con el desarrollo de la medida universal de la Armonía Matemática Intrínseca (38).

Generalización teórica fractal para el fenómeno de la restenosis en experimentación animal

En el primer trabajo con 17 arterias se logró desarrollar una nueva forma de medición con la teoría fractal en donde lo importante era relacionar las dimensiones fractales de las partes, que se denominaron islas (isla 1, isla 2 e isla total), y de la totalidad de la arteria y con solo dos arterias se logró diferenciar arterias normales de enfermas (38). Para esto se desarrolló el concepto de Armonía Matemática Intrínseca (AMI) que es "el grado de similitud o diferencia entre las unidades y las cifras

significativas de las dimensiones fractales de las partes, islas, con la totalidad de la arteria” (38). Sin embargo, no se había desarrollado una teoría predictiva para todos los tipos de arterias sino que se hacen medidas para cada arteria específica. Para desarrollar una teoría fractal de aplicación general se necesitaron de varias ideas básicas que en su conjunto llevaron al objetivo de desarrollar una generalización fractal para cualquier arteria del universo.

Lo primero es partir del trabajo donde se creó el concepto de AMI, lo segundo es utilizar el espacio del box-counting no para cada arteria en particular, sino tener un espacio general para todos los objetos fractales arteriales que se evalúan, como fue utilizado este espacio para la diferenciación de dinámicas caóticas, normales y crónicas de agudas (39) y también en el desarrollo de predicciones de proporciones de la entropía de atractores caóticos en este mismo espacio desarrollando un nuevo método de ayuda diagnóstica (32). Luego se toman los valores extremos fractales de islas y la totalidad ya medidos experimentalmente para después, junto con esta generalización del espacio del box-counting, es decir tomar el mismo espacio para comparar todos los fractales dinámicos cardiacos o todos los fractales arteriales se tomaron las relaciones de las dimensiones fractales encontradas por la Armonía Matemática Intrínseca (AMI) con las cuales ya se sabía que se podían diferenciar arterias normales de enfermas (38) y así se desarrolló una inducción a partir de dos arterias normales y 3 enfermas que son los prototipos fundamentales a partir de las cuales se desarrolla la simulación computacional de todas las posibles deformaciones arteriales de estenosis y restenosis en el lenguaje C++, buscando obtener todos los posibles prototipos definiendo estos como la combinación geométrica de ocupación simultanea del espacio de box counting por las regiones constitutivas, islas, y la totalidad de la estructura arterial, en el que las dimensiones fractales simultaneas corresponden a alguna arteria particular evaluada con la AMI y con esta metodología tener todos los posibles prototipos de arterias enfermas. Por último se hizo el conteo de todos los posibles prototipos para finalmente confirmar si las predicciones hechas por el software confirmaban arterias ya existentes de la realidad (Figura 1) (40).

Luego de desarrollada la simulación computacional y el programa encontró 200 arterias normales y 69049 enfermas (tabla 1), las dimensiones fractales con valores de cero fueron eliminadas, pues tienen sentido matemático pero no sentido real (40).

Este es el primer trabajo en el que se desarrolló una nueva metodología de investigación en experimentación animal basada en el concepto de AMI siendo una metodología que no requiere las clasificaciones experimentales. La metodología de diagnóstico en experimentación animal se basa en clasificaciones cualitativas de acuerdo a los grados de lesión, que son validadas con estudios estadísticos. En la física teórica no se tienen clasificaciones sino ecuaciones universales para describir y predecir los fenómenos de la naturaleza como en la mecánica clásica (41,42), estadística (35) o cuántica (43).

En este trabajo se siguió la metodología de la física teórica, y a partir de conceptos matemáticos y procesos inductivos de la física teórica se logró con este método predecir toda la variabilidad y complejidad arterial coronaria en el fenómeno de estenosis y restenosis.

ISLA 1	ISLA 2	ISLA TOTAL
0,8365	1,0126	1,2223
1,1420	1,1110	1,3677
1,0752	1,0524	1,1699
0,7269	0,7625	0,7036
1,0588	0,9852	1,0544
1,2713	1,0250	0,8194
1,2895	1,2694	1,3306
1,0418	0,9689	1,0000
1,2587	1,2451	1,3882

Tabla 1. Algunos valores de dimensiones fractales de arterias obtenidos en las simulación computacional. Los valores subrayados son valores encontrados en los datos experimentales (Tabla original).

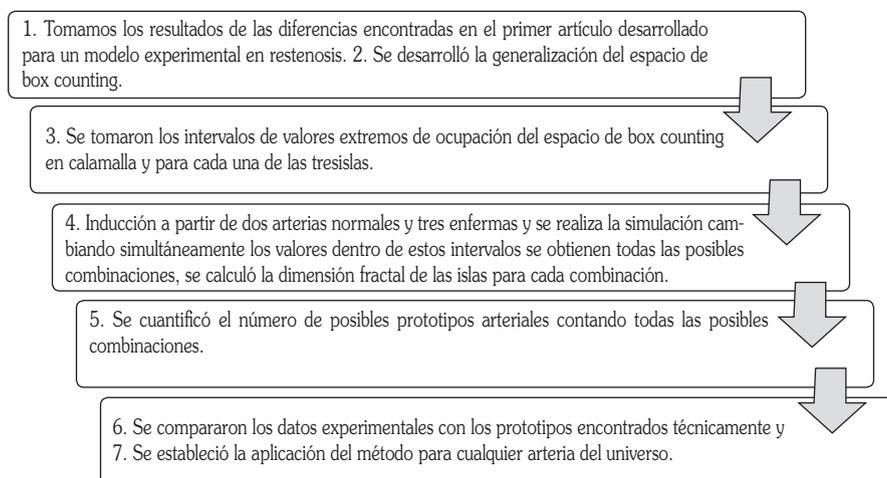


Figura 1. Diagrama de flujo que describe las acciones que se realizaron para lograr la generalización. (Tomado y traducido de Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, Soracipa Y, Muñoz D. *Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony.* BMC Medical Physics 2010;10:1 <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/10/1>)

Desde este resultado la estenosis y la restenosis se revelan como un fenómeno geométrico fractal supra molecular autorganizado, no se necesitó de análisis estadísticos pues a través del concepto de AMI, la generalización del espacio de box Counting y la inducción se demostró una generalización para cualquier arteria del universo. Este tipo de metodología por no requerir grandes poblaciones, y valerse de pocos experimentos simples evita la muerte innecesaria de animales, de tiempo y de recursos financieros. Estas predicciones logradas a partir de la inducción realizada muestran la simplicidad de la complejidad del fenómeno encontrando un orden geométrico fundamental en la irregularidad lo que constituye una nueva forma teórica de investigación en los fractales salvajes (40).

A partir de la generalización geométrica desarrollada con las relaciones geométricas fractales entre partes y la totalidad, se obtienen relaciones acausales, siguiendo las teorías de la física moderna, como la mecánica estadística, la cuántica y la teoría del caos. Desde esta perspectiva acausal se han obtenido resultados en diferentes campos de la medicina. Tal es el caso de la predicción de epidemias de malaria y dengue en Colombia, con probabilidades y con caminatas al azar, respectivamente (44,45). Recientemente a partir de una inducción basada en la ley de la probabilidad y la entropía en 820 municipios de Colombia se predijo la aparición de brotes de malaria en tres semanas con una eficacia del 99.98%, superando las predicciones con canales epidemiológicos, los cuales requieren bases

de datos de 5 a 7 años (46). En el campo de la inmunología se ha desarrollado una teoría de predicción de péptidos que se unen al HLA clase II que podría ser útil para el desarrollo de vacunas (47), y ha sido aplicada a diferentes proteínas (48), así como predicciones de péptidos de malaria de alta unión y no unión implicados a la invasión al glóbulo rojo en la interacción ligando receptor específica (49).

Conclusiones

La geometría fractal constituye un tipo de medida más apropiada para la caracterización de las estructuras y dinámicas biológicas dado su carácter irregular. En Colombia, el grupo Insight ha desarrollado múltiples metodologías de diagnóstico matemático, contribuyendo al avance de la medicina actual y a la consolidación de un alto nivel científico en el país. Sus contribuciones señalan la importancia de aplicar la geometría fractal en el contexto de conceptos, leyes y teorías matemáticas, pues el uso de dimensiones fractales aisladas no suele permitir establecer diferencias matemáticas de uso clínico. De este modo, el desarrollo de conceptos como el de Armonía Matemática Intrínseca, o Variabilidad y diferencia Neta, entre otros, permiten establecer diferencias de carácter clínico. Así mismo, al trabajar desde los métodos y leyes de la matemática y la física teórica es posible realizar inducciones de carácter universal y establecer órdenes matemáticos acausales subyacentes a la irregularidad y aparente impredecibilidad de los

fenómenos de la medicina, realizando aportes a nivel clínico, experimental y en la toma de decisiones en salud pública, independientemente de consideraciones estadísticas o epidemiológicas.

Agradecimientos

Este trabajo hace parte de los resultados del proyecto HUM-949 financiado por el Fondo de Investigaciones Universidad Militar Nueva Granada, por lo cual agradecemos a la Universidad, especialmente a Vicerrectoría de Investigaciones y al Fondo de Investigaciones por apoyar nuestros trabajos.

Agradecemos especialmente a la Facultad de Educación y Humanidades, especialmente a las Doctoras Cecilia Garzón, Decana de la Facultad, y Karolina González, Directora del Centro de Investigaciones, por su apoyo en el desarrollo de este proyecto.

Agradecemos también a las Doctoras Jacqueline Blanco, vicerrectora de investigaciones, Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, Esperanza Fajardo, Directora de Investigaciones de la Facultad de Medicina, y a los Doctores Juan Miguel Estrada, Decano de la Facultad de Medicina y Henry Acuña, Jefe de la División de Investigación Científica, por su apoyo a nuestras investigaciones.

A todas las personas que trabajan en el Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial al Dr. Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, a las Dras. Adriana Lizbeth Ortiz y Natalia Malaver, y a los doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Alberto Ospina, Director Médico, por el apoyo a nuestro trabajo.

Referencias

- Peitgen HO, Richter PH. The beauty of fractals. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1986.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self similarity. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Springer-Verlag, New York 1992; 135-182.
- Mandelbrot B. The Fractal Geometry of Nature. Freeman Ed. San Francisco 1972; 341-348.
- Mandelbrot B. Introducción. En: Los Objetos Fractales. Tusquets Eds S.A. Barcelona 2000; 13-26.
- Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am 1990; 262:42-9.
- Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347:1312-14.
- Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:2466-72.
- Pohlman S, Powell K, Obuchowski NA. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. Med Phys 1996; 23:1337-45.
- Lefebvre F, Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. Med Phys 1995; 22:381-90.
- Luzi P, Bianciardi G, Miracco C, Desanti MM, Del Vecchio MT, Alia L, Tosi P. Fractal analysis in human pathology. Ann NY Acad Sci 1999; 879:255-57.
- Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of epithelial-connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of mouth. Anal Quant Cytol Histol 1993; 15:144-49.
- Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. Microcirculation 1997; 4:395-402.
- Naotaka, H, Masaaki, Y. Red blood cell function and blood storage. Vox Sanguinis 2000; 79:191-97.
- Peñuela OA, Urbina A, Palomino LF. Preservación de eritrocitos y cambios físicos ocurridos durante el almacenamiento. Revista Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia 2003; 51:190-97.
- Baish J, Jain R. Fractals and cancer. Cancer Res 2000; 15; 60:3683-88.
- Gazit Y, Berk DA, Leunig M. Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. Phys Rev Lett 1995; 75:2428-31.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Wiesner C, Díaz M, Correa C. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino. Revista Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario 2006; 4:58-3.
- La cruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). Rev. Esp. Patol. 2003; 36(1): 5- 10.
- Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Ospino B, Bernal P, Ortiz L, Munévar A. Caracterización geométrica de los glóbulos rojos. Diferenciación de muestras normales y patológicas. Rev. Cienc. Salud. 2008; 6 (3): 47-56.
- Reuben AJ, Shannon AG. Some problems in the mathematical modelling of erythrocyte sedimentation. J Math Appl Med Biol 1990;7:145-56.
- Sharma GC, Jain M, Saral RN. A mathematical model for concentration of blood affecting erythrocyte sedimentation. Comput Biol Med 1996;26:1-7.
- Kuo CD, Bai JJ, Chien S. A fractal model for erythrocyte sedimentation. Biorheology 1994;31:77-89.
- Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2005; 53 (2): 72-8.
- Rodríguez J, Lemus J, Serrano J, Casariego E, Correa C. Medidas fractales cardiotorácicas en radiografía de tórax. Rev Col Cardiol 2005; 12(3): 129-34.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Avilán N, Ulloa H, Caicedo R. Medidas fractales de radiografías de tórax de pacientes con diferentes patologías Rev. Cienc. Salud. 2006; 4(1): 31-38.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Ronderos M, Correa C. Diagnóstico Matemático de Ecocardiografías Pediátricas con Medidas de Dimensión Fractal evaluadas con Armonía Matemática Intrínseca. Rev colomb Cardiol 2010; 17: 79-86.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Avilán N, Álvarez L, Correa C, Prieto I. Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardíaca. Rev. Colomb. Cardiol. 2006; 13(3): 165-170.

28. Rodríguez J, Álvarez L, Mariño M, Avilán N, Prieto S, Casadiego E, Correa C, Hincapié P, Osorio E. Variabilidad de la dimensión fractal del árbol coronario izquierdo en pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa. Dinámica fractal de la ramificación coronaria. *Rev Col Cardiol*. 2004;11(4):185-192.
29. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Correa C, Álvarez L, Bernal P, Casadiego E. Variabilidad de la dimensión fractal de la ramificación coronaria izquierda en ausencia y presencia de enfermedad arterial oclusiva moderada y severa. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2007; 14(3): 173-179.
30. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass.: Addison- Wesley; 1992. p. 1-48.
31. Peitgen, H. Length area and dimension. Measuring complexity and scalling properties. En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Springer-Verlag. N.Y. 1992. p. 183-228.
32. Rodríguez J. Entropía Proporcional De Los Sistemas Dinámicos Cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(3):115-129.
33. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p. 6-1, 6-16.
34. Matvéev A. Física molecular. Primera edición, Moscú: MIR.; 1987.
35. Tolman R. Principles of statistical mechanics. Primera edición. New York: Dover Publications; 1979.
36. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la termodinámica. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p. 44-1, 44-19.
37. Frodden E, Royo J, Entropía e información, Seminario Final del curso de Termodinámica, Depto. de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, 2004. Disponible en http://fisica.ciencias.uchile.cl/~gonzalo/cursos/termo_II-04/seminarios/seminarios1.htm
38. Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis; Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Rev Col Cardiol* 2002; 10: 65-72.
39. Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P, Ortiz L, Ayala J. Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 50-4.
40. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Viteri S, Soracipa Y, Muñoz D. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics* 2010;10:1 <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/10/1>
41. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. La teoría de la gravitación. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison- Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p. 7-1, 7-17.
42. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de Newton de la dinámica. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México 1998. p. 9-1, 9-14.
43. Feynman R. Leighton RB, Sands M. Comportamiento cuántico. En: *Feynman R. Leighton RB, Sands M. Física*. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana S.A.; 1987 Vol 1, Cap 37.
44. Rodríguez J. Dinámica Probabilista Temporal De La Epidemia De Malaria En Colombia. *Rev Fac Med* 2009;17 (2): 214-21.
45. Rodríguez J, Correa C. Predicción Temporal de la Epidemia de Dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la Epidemia. *Rev. salud pública*. 11 (3): 443-53, 2009.
46. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(3):211-8.
47. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de Probabilidad Combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología* 2008; 27(4): 151-66.
48. Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Viteri S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Soracipa Y. Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium falciparum al HLA clase II. *Inmunología*. 2009; 28 (3): 115-24.
49. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología Enero-Marzo* 2010; 29(1):7-19.

BACTERIÓFAGOS COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN INFECCIONES BACTERIANAS

JEFFERSON S. GUERRERO M.^{1*}, DIANA P. ROLDÁN P.¹, IVÁN A. MÉNDEZ MSc.²

Resumen

Los bacteriófagos en su mayoría son virus DNA de doble cadena; se replican por ciclo lítico o lisogénico e infectan exclusivamente bacterias. Debido al surgimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, se evalúan tratamientos alternativos en las infecciones causadas por estas. Diversos estudios en modelos animales han reportado la eficacia y éxito de la terapia con fagos. Con el desarrollo en la actualidad de múltiples técnicas que permiten la rápida identificación del microorganismo infectante es posible seleccionar un fago adecuado para el control del patógeno. La terapia con fagos minimizaría los efectos adversos producidos por la mayoría de antimicrobianos, en gran parte por su especificidad; sin embargo, es necesario continuar investigando con el fin de conocer mejor su biología, farmacocinética y efectos adversos, entre otras características que harían de la terapia con fagos una alternativa en el manejo de las infecciones bacterianas por microorganismos resistentes o multiresistentes.

Palabras clave: Bacteriófagos, resistencia múltiple a drogas, antibióticos.

BACTERIOPHAGES AS A THERAPEUTIC ALTERNATIVE IN BACTERIAL INFECTIONS

Abstract

Bacteriophages are mostly double-stranded DNA virus; infect only bacteria and replicate within them by lytic or lysogenic cycle. Due to the emergence of bacterial strains resistant to antibiotics, alternative treatments are evaluated in infections. Several studies in animal models have reported the effectiveness and success of phage therapy. With the development of various techniques that allow rapid identification of the infecting bacterium is possible to select a suitable phage for the control of the pathogen. Phage therapy would minimize the adverse effects produced by the majority of antimicrobials, in large part by its specificity; however, more research is needed to better understand their biology, pharmacokinetics and adverse effects and other features that would make phage therapy an alternative in the management against resistant or multiresistant bacteria.

Key words: Bacteriophages, Multidrug-resistant, antibiotics.

Introducción

En la actualidad son frecuentes las infecciones causadas por bacterias resistentes y/o multiresistentes a los antibióticos; la terapia con bacteriófagos, aparece como alternativa a esta situación, debido a su alta especificidad, puede además del adecuado control de la infección disminuir las reacciones adversas provocadas por los antibióticos (1-4).

La habilidad de las bacterias para adquirir mecanismos que les permitan sobrevivir al ataque de otros microorganismos data de millones de años. En la actualidad el 70% de las cepas bacterianas que causan infecciones nosocomiales son resistentes al menos a uno de los fármacos utilizados para su tratamiento. Se considera que el problema de la resistencia a los antibacterianos se potencia con el efecto de las prácticas inadecuadas en el control de la infección, estimándose que el 50% de

¹ Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

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

* Correspondencia: Jefferson Guerrero Moreno, u0401145@unimilitar.edu.co Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

las prescripciones son innecesarias porque están siendo formuladas para afecciones virales (5,6).

Caracterización de los fagos

La existencia de los virus bacterianos (bacteriófagos) se evidenció en 1915, cuando el bacteriólogo británico Frederick Twort demostró la presencia de un agente bacteriolítico en sus cultivos, poco después en 1917 Felix d'Herelle, observó indirectamente agentes que lisaban bacilos aislados de muestras de heces en pacientes con disentería, a quienes denominó bacteriófagos (fagos del griego φαγντόν: alimento, ingestión). Dos años después los aisló de heces de pollo utilizándolos para tratar con éxito la tifosis aviar; debido al éxito en su experimento, aplicó la terapia por primera vez en un paciente con disentería en 1919 obteniendo la curación del paciente (7).

En la figura 1, se puede detallar los aspectos morfológicos de un bacteriófago. Estos infectan exclusivamente una cepa bacteriana, están cubiertos por una cápside proteica, poseen material genético DNA o RNA mono o bicatenario, circular o lineal y su ciclo replicativo puede ser lítico (lisis a la bacteria hospedadora) o lisogénico (integración al genoma de la bacteria hospedadora) (7).

Se ha reconocido que los fagos lisogénicos durante su ciclo intracelular pueden adquirir genes que son transportados de bacteria en bacteria y contribuye en la virulencia de estas, confiriendo la capacidad de codificar toxinas o transfiriendo genes de resistencia antibiótica (8,9).

Los fagos se encuentran abundantemente en el ambiente y se calcula que en la tierra hay alrededor de 10^{30} a 10^{32} diseminados en aguas, suelos, superficies y otros ambientes, por lo que continuamente nos exponemos a ellos, lo que sugiere que son potencialmente seguros al contacto con los humanos (10).

Efectividad de los fagos en el control de la población bacteriana (diferentes contextos)

Si bien el primer registro del uso de la terapia con fagos fue en 1919 como se describió previamente, la primera publicación oficial acerca de la eficacia de los fagos en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en los seres humanos la hizo Richard Bruynoghe en 1921, quien los usó con éxito para tratar las infecciones estafilocócicas en piel. El doctor d'Herelle viajó

por el mundo estimulando la investigación con fagos y su aplicación terapéutica, fue así como la médica y teniente coronel británica Morison utilizó fagos como tratamiento profiláctico de epidemias de cólera en la región de Naogaon en la India en 1930, en donde se reportaron pocas muertes por la infección, en contraste con 474 muertes reportadas en Habiganj, población que se negó al tratamiento. A mediados del siglo XX, con el descubrimiento de diversos antibióticos, sumado a algunas fallas terapéuticas y a la falta de tecnología microscópica, el estudio de la terapia con fagos pasó a un segundo plano (5,11,12).

Sin embargo, las limitaciones en la producción de nuevos antibióticos iniciado el siglo XXI, así como la emergencia de cepas bacteriana con resistencia a los antimicrobianos, han renovado el interés en el uso de los fagos como alternativa terapéutica (8).

En 2002, Biswas y colaboradores publicaron un estudio que evaluó la terapia con fagos en ratones a los que se les indujo bacteriemia con *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, se establecieron tres grupos, el primero con ratones que no recibieron tratamiento, los cuales murieron luego de 24 horas, un segundo grupo al que se le administró el tratamiento con fagos 45 minutos después de inoculada la bacteria, el cual en su totalidad sobrevivió a la infección; y el último grupo al que se le dio el tratamiento pasadas 12 horas de iniciada la bacteriemia, observando que el 50 % del grupo se sobrepuso de la infección (13).

Otros estudios demuestran que la terapia con fagos es exitosa para tratar las infecciones por *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Vibrio vulnificus* en animales (14,15).

Se ha demostrado in vitro que el fago KP34 es capaz de lisar efectivamente a *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta lactamasas in vitro y en modelos murinos con absceso hepático y bacteriemia, y que el fago AB2 es también efectivo contra cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* (16-19).

En el mismo sentido se han probado sistemas de aerosolización para fagos activos como el KS4-M y el ϕ KZ contra el complejo *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (20-22).

En ratones se ha evidenciado la utilidad del fago Kpn5 en el control de *Klebsiella pneumoniae* en quemaduras,

con un excelente pronóstico de recuperación en este modelo animal (23).

Igualmente se ha referido éxito en el control de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles y resistentes mediante la lisina producida por el fago GH15 y la endolisina PRF-119 (24,25).

El fago 456 demostró efectividad en el control de la formación de biofilm por *Staphylococcus epidermidis* en catéteres, cuando estos eran tratados con una solución que contenía el fago. Algo similar se demostró para el Fago M4 en catéteres contaminados con *Pseudomonas aeruginosa* (15,26).

También se ha demostrado su efectividad en infecciones intracelulares por micobacterias como *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium tuberculosis* utilizando como vector a un microorganismo no patógeno, *Mycobacterium smegmatis*, para internalizar el fago TM4 a los macrófagos y lisar al patógeno (27).

Los fagos han sido útiles además en el tratamiento de infecciones gastrointestinales causadas por *Escherichia coli* en terneros, cerdos y corderos, e ileocistitis por *Clostridium difficile* en hamsters (28).

Diversos estudios in vitro e in vivo en animales sugieren su potencial uso en el manejo de las infecciones por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp y *Escherichia coli*, lo que podría implicar que el adecuado control de las infecciones a nivel veterinario contribuirían a disminuir el riesgo de transmisión a los humanos. En el mismo sentido, estos hallazgos tendrían implicaciones en el diseño de terapia con fagos en humanos (28-30).

También se ha visto a nivel experimental la utilidad del uso de fagos en el control de la *E. coli* O157:H7 en alimentos como el tomate, espinacas, brócoli y carne molida de res. Algo similar se estudió para el control de *Campylobacter jejuni* y *Salmonella* en la superficie de pollos antes de su preparación, disminuyendo la carga microbiana y por consiguiente el riesgo de infección en los consumidores de dichos alimentos (10,31-33).

Igualmente en el 2007 la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos aprobó su uso para el control de la *Listeria monocytogenes*, importante contaminante de la leche y sus derivados (34).

Este enfoque se ha proyectado en la descontaminación de superficies para el control de agentes patógenos

bacterianos en fábricas de procesamiento de alimentos, dando lugar a plantear su empleo en la asepsia de superficies en otras instalaciones, como algunas áreas hospitalarias (10).

En un estudio en ratones infectados intracerebralmente con *Shigella dysenteriae* la supervivencia en animales no tratados con fagos fue de 3.6%, en tanto que el grupo al que se le administró el tratamiento intraperitonealmente mostró una tasa de supervivencia del 72%, evidenciando que los fagos son capaces de atravesar la barrera hematoencefalica, manteniendo además un título considerablemente mayor solo en el sitio de la infección y una baja concentración en sangre (35).

Markoishvili y colaboradores desarrollaron compuestos fágicos para tratar úlceras en piel por estasis venosa sobreinfectadas que no habían respondido a otros tratamientos, y la curación completa de las úlceras se observó en un 70% de los pacientes. Además han reportado éxito terapéutico en el tratamiento de forunculosis, abscesos e hidrosadenitis en un número de pacientes cercano al 100% (36).

De manera similar otros estudios han reportado la eficacia de la terapia fágica en el tratamiento de infecciones del sitio quirúrgico, otitis media, meningoencefalitis, pericarditis y sepsis; todos estos estudios mostraron un éxito en la erradicación del agente infectante y de mejoría del paciente, en una tasa superior al 88% de los casos (36).

Recientemente en el instituto Eliava de España se realizó el tratamiento con fagos contra estafilococos mostrando efectividad tanto local como sistémicamente en un proceso séptico. El estudio demostró que el 41% de los pacientes se recuperó totalmente, que la combinación de bacteriófagos con antibióticos mostró 78% de recuperación completa, mientras que el grupo tratado solo con antibiótico se recuperó solo en un 23%. Estos resultados sugieren que la combinación de fagos con antibióticos podría resultar más eficiente que los fagos como monoterapia (37).

No fue sino hasta el 2008 que la FDA aprobó los estudios de primera fase para el estudio de la terapia fágica, en el cual se incluyeron 42 pacientes a los que se les administraron preparaciones con ocho fagos para erradicar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, evidenciando la seguridad de esta preparación (7).

Con el ánimo de conocer más acerca de la farmacocinética de la terapia fágica, se han realizado múltiples experimentos en animales (ratones, terneros, cerdos, corderos) que han relevado la disminución rápida de la concentración en el torrente circulatorio de fagos por parte del sistema reticuloendotelial en bazo e hígado, lo que sugiere construir fagos manipulados genéticamente capaces de permanecer más tiempo en el tejido diana (11).

La gráfica 2, indica que la administración por vía oral no es un método tan efectivo para la liberación de fagos de manera sistémica hacia la sangre y los tejidos (11).

Fue hasta hace algunos años cuando las mejoras en distintos campos, como la microscopia, cultivos, identificación y purificación, optimizaron los esfuerzos para emplear fagos como confiables agentes antibacterianos. Dentro de la terapia con fagos se emplean los que se replican por ciclo lítico, debido a que causan la lisis directa de la bacteria tras su replicación, o aquellos que pueden transportar o codificar sustancias nocivas o insertar genes de sensibilidad a los antibióticos (38,39).

Debe estudiarse aún más acerca de la distribución y eliminación de los fagos, pues estos agentes bacteriolíticos se replican aceleradamente dentro de la bacteria hospedera, por lo cual es necesario establecer todas las posibles interacciones entre el bacteriófago, bacteria infectante y la biota normal del paciente.

En cuanto a la interacción de los fagos con las células del hospedero, se ha evidenciado que para los fagos DNA, estos pueden internarse en las células mamíferas y aumentar o disminuir su actividad enzimática, sin embargo, estudios han demostrado que esos efectos son mínimos (8).

En este mismo sentido, la especificidad en su blanco de acción es significativa en comparación a los antibióticos, dado que los fagos infectan cepas dentro de una especie bacteriana, disminuyendo el riesgo de interacción con la biota normal y a su vez impidiendo el desarrollo de infecciones oportunistas asociadas al consumo de antibióticos, como la colitis por *Clostridium difficile* (40,41).

Especificidad en el hospedero

Las posibles desventajas clínicas asociadas a la especificidad de los fagos se pueden disminuir al desarrollar técnicas moleculares que permitan ampliar la gama de

hospederos de algunas cepas de fagos. Por ejemplo, se ha encontrado que el colifago K1-5 es un fago capaz de codificar dos proteínas en su cola, una liasa y una endosialidasa, lo que le permite internalizarse y replicarse tanto en las cepas de *Escherichia coli* K1 como en las K5, lo que sugiere la generación de plataformas que permitan modular fagos que puedan operar en un rango amplio de hospederos (42).

Una vez la infección se produce, las enzimas de restricción de la bacteria reconocen una secuencia característica de nucleótidos dentro del DNA extraño y lo cortan; estas enzimas le permiten a la bacteria protegerse de material genético exógeno, por lo tanto, le confiere inmunidad frente a los bacteriófagos. Esta situación implica el tener que incorporar en el genoma del fago genes antirestricción que faciliten la inhibición de las enzimas de restricción, como se ha demostrado en el fago T7 (43).

Si bien es cierto que se podrían desarrollar fagos capaces de lisar determinado agente patógeno *in vitro*, las condiciones *in vivo* podrían ser muy diferentes, por ejemplo, el *Staphylococcus aureus* rara vez expresa el polisacárido capsular en los cultivos, en tanto que en el contexto de una infección activa si se expresa, afectando la unión del fago a la bacteria. Además, las condiciones de temperatura, pH, y concentraciones de determinados iones, entre otras características presentes en los líquidos corporales (suero, orina, bilis, líquido cefalorraquídeo) podrían afectar directamente la efectividad del fago (11).

La especificidad del fago a la hora de invadir un hospedero es uno de los aspectos a favor en cuanto se refiere a la terapia, pero este aspecto paradójicamente también puede jugar en contra por cuanto hace necesaria la identificación del patógeno, incluyendo sus receptores moleculares a la hora del diseño terapéutico.

Selección adecuada del fago

En el desarrollo de los preparados con fagos se deben tener en cuenta los factores biológicos, la inocuidad y la estabilidad del almacenamiento a largo plazo para asegurar el bienestar del paciente.

La especificidad propia de los fagos hace necesaria la identificación del agente etiológico bacteriano en la infección a tratar, que por procedimientos tradicionales en la mayoría de los casos esto puede tardar entre 48 a 72 horas hasta una semana, esto limitaría el uso de la

terapia fágica en infecciones rápidamente progresivas. Sin embargo, métodos automatizados permiten la identificación de la bacteria y del fago en tan solo un día.

Con este propósito, uno de los métodos utilizados en la identificación específica del fago parte de una biblioteca de fagos que contienen genes indicadores, como la luciferasa. Un grupo de fagos se colocan individualmente en una placa de pozos múltiples, al añadir la muestra clínica a los pozos hay luz donde haya infección, permitiendo la detección del fago capaz de infectar a la bacteria. Esta prueba se puede realizar en unas pocas horas (44).

Otro método emplea la luciferina y luciferasa, en donde la lisis de las bacterias por una cepa de fago en cualquiera de los pozos se reflejara en un aumento de la concentración de ATP en el pozo, permitiendo la identificación del fago adecuado, debido a que la enzima luciferasa utiliza este sustrato para la emisión de luz (44).

Es importante destacar que también existen estudios que muestran puntos en contra, entre los más destacados, el desarrollo de resistencia a largo plazo o la selección incorrecta del fago por desconocimiento de la proteómica del fago y del agente bacteriano (45).

Interacción con el sistema inmune

La interacción con el sistema inmune ha sido objeto de estudio desde que se ha querido utilizar la terapia fágica en el tratamiento de infecciones humanas, tanto en términos de la generación de la respuesta inmune humoral como en el potencial de la misma como resultado de la inactivación de las partículas de viriones del fago. A lo largo de diversos estudios no se ha encontrado que algún fago sea capaz de desatar una respuesta inmune capaz de hacer anafilaxia, sin embargo la posibilidad aún está teóricamente presente. Por el contrario un grupo de investigadores liderados por Gorsky han encontrado que algunos fagos tienen propiedades antitumorales mediadas por el aumento de determinadas citocinas, como resultado de la interacción entre las células del sistema inmune y algunas proteínas en la superficie del fago, lo que ha abierto nuevos estudios que aún están en desarrollo (46,47).

Es importante recalcar que los fagos son los microorganismos de mayor distribución en el planeta y que los humanos han tenido contacto continuo con ellos principalmente a través de alimentos y aguas (10).

La mayoría de los fagos se comportan como nuevos antígenos, por lo que el sistema inmune les hace frente

con sus mecanismos de defensa innatos, como macrófagos y las células asesinas naturales (NK). El hígado es clave para concentrar casi en su totalidad el título de fagos presentes en sangre. Otros en cambio, no se comportan como nuevos antígenos, como lo demuestra un estudio en el que 11% de sujetos sanos y 23% de pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* tenían anticuerpos al quinto día contra una cepa del fago a emplear terapéuticamente, con un título máximo de IgM (Inmunoglobulina M) después de dos semanas (12).

Durante la interacción con el hospedero, hay interacción con células de éste, induciendo la producción de Interferones (IFN- α y β), a su vez las células sensibilizadas producen la 2'5' oligoadenilato sintetasa y una quinasa proteica dependiente de dsRNA (del inglés *Double-stranded RNA*) con la intención de frenar la replicación viral si llegan a ser infectadas. Entre tanto las NK's lisan las células que ya se encuentran infectadas al ser estimuladas por los IFNs de tipo 1, además de que producen IFN- γ , factor de necrosis tumoral (TNF- α) y factor de estimulante de colonias (GM-CSF) que modulan la respuesta antiviral por parte de los linfocitos (48).

Posteriormente, se activan las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, quienes son las encargadas del reconocimiento por medio de receptores tipo Toll; luego internalizan los antígenos donde son degradados por catepsinas para luego presentar los epitopes a la célula T_H0, que se diferencia hacia linfocito CD4+ Th₁/Th₂ con la producción de IL2, IL3, IL4, IFN- γ , TNF y GM-CSF. Los linfocitos B por su parte se transforman en células plasmáticas para la producción de anticuerpos y la creación de memoria inmunológica (49,50).

Sin embargo, tras múltiples contactos con bacteriofagos aumenta la posibilidad de observar reacciones anafilácticas, cambios en la temperatura central u otros efectos adversos, por lo cual se busca la generación por ingeniería genética de fagos con menos potencial antigénico (50).

Debemos reconocer que los fagos están normalmente en contacto con nosotros a lo largo de nuestra vida, interactuando constantemente con la flora normal de nuestro tracto gastrointestinal, respiratorio y piel, por lo cual la respuesta inmune podría interferir con el uso de fagos administrados en el contexto terapéutico (6).

Otros usos a los bacteriófagos

Ya se ha mencionado que los fagos podrían ser de utilidad en el manejo de infecciones en animales, humanos y en el control de la contaminación bacteriana de alimentos y de superficies.

Tiempo atrás en los fagos se reconocieron proteínas microbicidas. Un ejemplo de estas son la gp2 del fago T7 que actúa sobre la RNA polimerasa inhibiendo la transcripción; la proteína AsiA de T4 actúa sobre el factor transcripcional $\sigma 70$ de la RNA polimerasa; y la proteína P del fago I y B de P2 que actúan sobre la Helicasa DnaB. Actualmente, se emplean como vectores en biotecnología y en métodos diagnósticos para la tuberculosis y el cólera (51-54).

Técnicas moleculares han desarrollado la posibilidad de fusionar polipéptidos con genes que codifican las proteínas de superficie en el fago y modificar la expresión de algunas partículas, para lo cual se ha dispuesto de cepas específicas dentro de las que se encuentran el fago M13 de *E. coli*. Lambda y el T7. Esto ha permitido aumentar el reconocimiento molecular de algunos patógenos promoviendo su uso como antagonistas de determinados receptores en la bacteria, o controlando la expresión de su arsenal de resistencia hacia algunos fármacos (55).

Pueden actuar además similar a un anticuerpo hacia determinadas moléculas, por ejemplo, se ha implementado su uso en el tratamiento de la adicción a la cocaína, en la que el fago es administrado por vía nasal, que luego pasa a sistema nervioso central y actúa como un anticuerpo que neutraliza la acción de la cocaína, inhibiendo su acción (55).

Gracias a su especificidad en el huésped, se han usado para tipificar la bacteria causante de la infección mediante patrones moleculares únicos de cada patógeno que son afines con el fago utilizado. Para la detección de esa interacción se han utilizado métodos que registran la entrega del fago de genes reporteros específicos capaces de codificar una proteína fluorescente, que se expresa por medio de la bacteria cuando el fago es capaz de infectarla. Otro método utilizado se basa en la medición de la adenilato quinasa, una enzima presente en las bacterias, que se libera tras la lisis provocada por el fago. Estas técnicas han sido usadas en la detección de

Mycobacterium tuberculosis, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Listeria* y *Campylobacter spp* (55).

Es posible utilizar a los fagos como vehículos de genes terapéuticos, que dada su estructura, se protege la degradación del DNA en su interior, y se promueve la incorporación con el DNA bacteriano, permitiendo su uso además como vector en el desarrollo de vacunas, proceso que aún continúa en investigación (55).

Los fagos también se han utilizado en el econtrol de la contaminación biológica en plantas térmicas con gran eficacia, también han sido útiles para hacer frente al problema de deterioro de los alimentos, y para tratar la infección bacteriana de las plantas y frutas (55).

El uso de fagos portadores de agentes antibacterianos, como el cloramfenicol para el control in vitro de *E. coli* con uso potencial a otros agente bacterianos, es una nueva estrategia que se está estudiando como alternativa a la terapia lítica por fagos (56).

Conclusiones

Es necesario establecer un protocolo para el manejo, replicación, purificación y almacenamiento de los fagos que aseguran la eficacia terapéutica y reducir la posibilidad de contaminación en las preparaciones farmacéuticas, esto incluye los métodos de identificación del agente infeccioso obtenido del paciente y del fago apropiado para su control (3).

El desarrollo de la terapia con fagos solos o combinados con antibióticos podría proporcionar con menores efectos adversos, una solución al control de las infecciones, disminución en la mortalidad, en los días de estancia hospitalaria y en los costos de manejo de pacientes con infecciones causadas por bacterias multirresistentes (57).

Finalmente, los resultados de experimentos con animales son prometedores, la investigación actual debe profundizar en la genómica del fago, farmacocinética y eficacia en modelos animales y humanos; además, la terapia ideal debe minimizar los riesgos atribuibles a genes del fago que codifiquen toxinas o factores que aumenten la patogenicidad bacteriana y permita a ésta ser una alternativa en el manejo de las infecciones bacterianas (3,58).

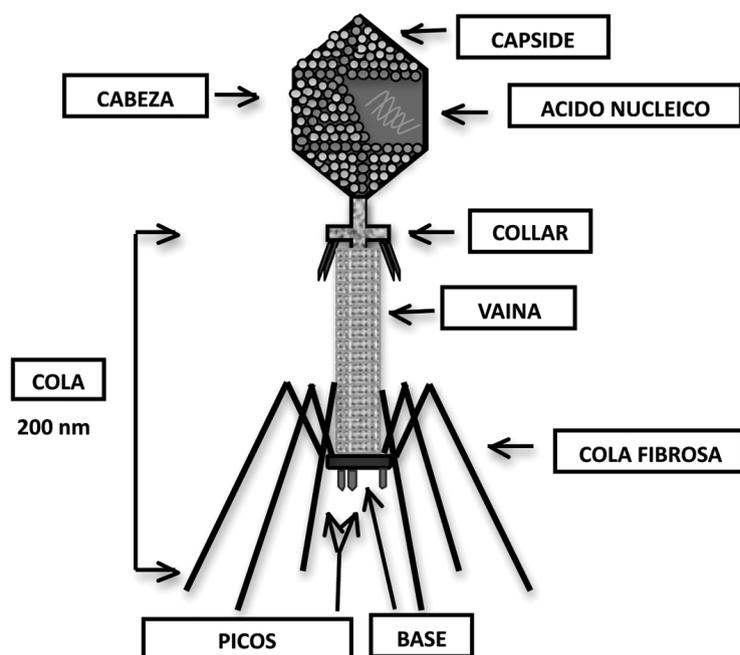
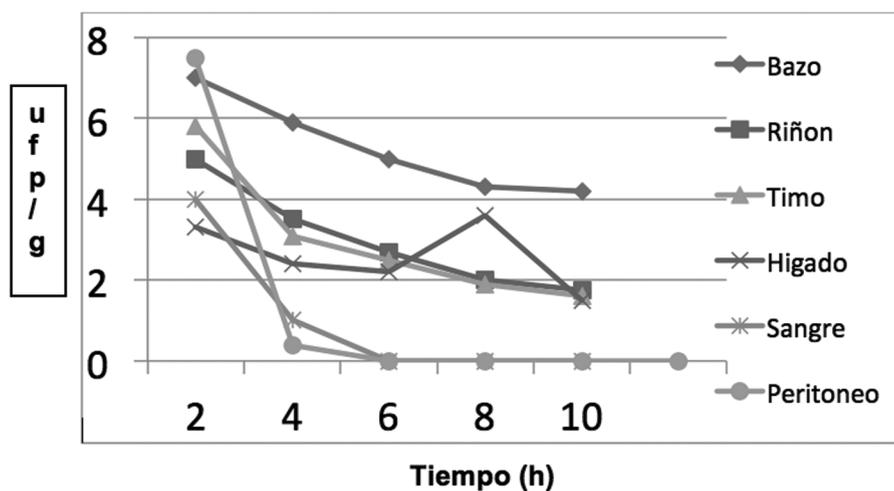
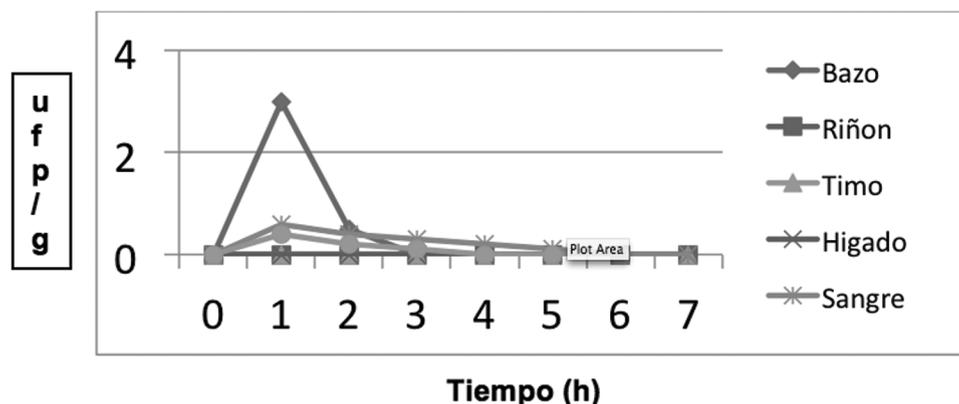


Figura 1. Representación esquemática de la estructura de un bacteriófago. Modificada de: Kurzepa A., Dbrowska K., Switała-Jele K., Górski A. Molecular Modification of T4 Bacteriophage Proteins and Its Potential Application. *Folia Microbiol.* 2009; 54 (1), 5-15.



Gráfica 1. Distribución sistémica de los fagos tras una administración intravenosa. Se esquematiza en función del tiempo (h: horas) la concentración de fagos en ufp/g: unidades formadoras de placa /gramo de tejido, a nivel esplénico, renal, tímico, hepático, sanguíneo y peritoneal. Modificada de: Merril C, Scholl D, Adhya S. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(6):489-497.



Gráfica 2. Distribución sistémica de los fagos tras una administración oral. Se esquematiza en función del tiempo (h: horas) la concentración de fagos en ufp/g: unidades formadoras de placa /gramo de tejido, a nivel esplénico, renal, tímico, hepático, sanguíneo y peritoneal. Modificada de: Merrill C, Scholl D, Adhya S. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(6):489-497.

Referencias

- Yacoby I, Bar H, Benhar I. Targeted Drug-Carrying Bacteriophages as Antibacterial Nanomedicines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(6):2156-2163.
- Baquero F, Coque T, de la Cruz F. Ecology and Evolution as Targets: the Need for Novel Eco-Evo Drugs and Strategies To Fight Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(8):3649-3660.
- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris J. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(3):649-659.
- Peters B, Jabra-Rizk M, O'May G, Costerton J, Shirliff M. Polymicrobial Interactions: Impact on Pathogenesis and Human Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(1):193-213.
- Broxmeyer L. Bacteriophages: antibacterials with a future?. *Med Hypoth.* 2004; 62:889-893.
- Robinson C, Bohannon B, Young V. From Structure to Function: the Ecology of Host-Associated Microbial Communities. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3):453-476.
- Kutter E, Sulakvelidze A. Bacteriophages: biology and application. first edition. 2005. CRC Press, Boca Raton, Fla.
- Rakhuba D, Kolomietz Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Polish J Microbiol.* 2010; 59(3):145-155.
- Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3):417-433.
- Abuladze T, Li M, Menetrez M, Dean T, Senecal A, Sulakvelidze A. Bacteriophages Reduce Experimental Contamination of Hard Surfaces, Tomato, Spinach, Broccoli, and Ground Beef by *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(20):6230-6238.
- Merrill C, Scholl D, Adhya S. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(6):489-497.
- Summers W. Bacteriophage therapy. *Annual Rev Microbiol.* 2001; 55:437-451.
- Biswas B, Adhya S, Washart P, Paul B, Trostel AN, Powell B, et al. Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun.* 2002; 70(1):204-210.
- Lin N, Chiou P, Chang K, Chen L, Lai M. Isolation and characterization of AB2: a novel bacteriophage of *Acinetobacter baumannii*. *Res Microbiol.* 2010; 161:308-314.
- Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin J, Lehman S, Donlan R. Bacteriophage Cocktail for the Prevention of Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa* on Catheters in an In Vitro Model System. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(1):397-404.
- Golshahi L, Lynch K, Dennis L, Finlay W. In vitro lung delivery of bacteriophages KS4-M and FKZ using dry powder inhalers for treatment of *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *J Appl Microbiol.* 2010; 110:106-117.
- Drulis-Kawa Z, Mackiewicz P, Ksik-Szeloch A, Maciaszczyk-Dziubinska E, Weber-Drowska B, Dorotkiewicz-Jach A, et al. Isolation and characterization of KP34—a novel KMV-like bacteriophage for *Klebsiella pneumoniae*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011; 90(4):1333-1345.
- Verma V, Harjai K, Chhibber S. Characterization of a T7-Like Lytic Bacteriophage of *Klebsiella pneumoniae* B5055: A Potential Therapeutic Agent. *Curr Microbiol.* 2009; 59:274-281.
- Hung C, Kuo C, Wang C, Wu C, Tsao N. Experimental Phage Therapy in Treating *Klebsiella pneumoniae*-Mediated Liver Abscesses and Bacteremia in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(4):1358-1365.
- Morello E, Sausseureau E, Maura D, Huerre M, Touqui L, Debarbieux L. Pulmonary Bacteriophage Therapy on *Pseudomonas aeruginosa* Cystic Fibrosis Strains: First Steps Towards Treatment and Prevention. *Plos One.* 2011; 6(2):1-9.
- Alemayehu D, Casey P, McAuliffe O, Guinane C, Martin J, Shanahan F. Bacteriophages jMR299-2 and NH-4 Can Eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the Murine Lung and on Cystic Fibrosis Lung Airway Cells. *mBio.* 2012; 3(2): 1-9.
- Brüssow H. *Pseudomonas* Biofilms, Cystic Fibrosis, and Phage: a Silver Lining?. *mBio.* 2012; 3(2):1-2.
- Seema K, Harjai K, Chhibber S. Evidence to Support the Therapeutic Potential of Bacteriophage Kpn5 in Burn Wound Infection Caused by *Klebsiella pneumoniae* in BALB/c Mice. *J Microbiol Biotechnol.* 2010; 20(5):935-941.
- Gu J, Xu W, Lei L, Huang J, Feng X, Sun C, et al. LysGH15, a Novel Bacteriophage Lysin, Protects a Murine Bacteremia Model

- Efficiently against Lethal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(1):111–117.
25. Idelevich E, von Eiff C, Friedrich A, Iannelli D, Xia G, Peters G, et al. In Vitro Activity against *Staphylococcus aureus* of a Novel Antimicrobial Agent, PRF-119, a Recombinant Chimeric Bacteriophage Endolysin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9):4416–4419.
 26. Curtin J, Donlan R. Using Bacteriophages To Reduce Formation of Catheter-Associated Biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(4):1268–1275.
 27. Broxmeyer L, Sosnowska D, Miltner E, Chacón O, Wagner D, McGarvey J, et al. Killing of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent mycobacterium: a model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens. *J Infect Dis.* 2002; 186(8):1155–1160.
 28. Rivas L, Coffey B, McAuliffe O, McDonnell M, Burgess C, Coffey A, et al. In Vivo and Ex Vivo Evaluations of Bacteriophages e11/2 and e4/1c for Use in the Control of *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76(21):7210–7216.
 29. Carvalho M, Gannon B, Halfhide D, Santos S, Hayes C, Roe J. The in vivo efficacy of two administration routes of a phage cocktail to reduce numbers of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* in chickens. *BMC Microbiol.* 2010; 10:232–242.
 30. Merrill C, Biswas B, Carlton R, Jensen N, Creed G, Zullo S, et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(8):3188–3192.
 31. O'Flynn G, Ross R, Fitzgerald G, Coffey A. Evaluation of a Cocktail of Three Bacteriophages for Biocontrol of *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70(6):3417–3424.
 32. Connerton P, Carrillo C, Swift C, Dillon E, Scott A, Rees C, et al. Longitudinal Study of *Campylobacter jejuni* Bacteriophages and Their Hosts from Broiler Chickens. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70(7):3877–3883.
 33. Goode D, Allen V, Barrow P. Reduction of Experimental *Salmonella* and *Campylobacter* Contamination of Chicken Skin by Application of Lytic Bacteriophages. *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69(8):5032–5036.
 34. Food drug administration. 2007. Extends GRAS Approval List to All Food Products. [Revisión; Abril 3 de 2012]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/612853A.PDF.
 35. Mzia K., Revaz A. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotech.* 2010; 28(12):591–595.
 36. Abedon S, Kuhl S, Blasdel G. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage.* 2011; 1(2):66–85.
 37. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotech* 28(12): 591–595.
 38. Fischetti V. Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International J Med Microbiol.* 2010; 300:357–362.
 39. Rotem Edgar, Nir Friedman, Shahar Molshanski-Mor, and Udi Qimron. Reversing Bacterial Resistance to Antibiotics by Phage-Mediated Delivery of Dominant Sensitive Genes. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78:744–751.
 40. Bartlett J. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002; 346:334–339.
 41. Meader E, Mayer M, Gasson M, Steverding D, Carding S, Narbad A. Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system. *Anaerobe.* 2010; 16:549–554.
 42. Scholl D, Adhya S, Merrill C. Bacteriophage SP6 is closely related to phages K1-5, K5 and K1E but encodes a tail protein very similar to that of the distantly related P22. *J. Bacteriol.* 2002; 184(10):2833–2836.
 43. Moffatt B, Studier F. Entry of bacteriophage T7 DNA into the cell and escape from host restriction. *J. Bacteriol.* 1988; 170(5):2095–2105.
 44. Loessner M, Rees C, Steward G, Scherer S. Construction of luciferase reporter bacteriophage A511::luxAB for rapid and sensitive detection of viable *Listeria* cells. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62(4):1133–1140.
 45. Bull J, Otto G, Molineux I. In Vivo Growth Rates Are Poorly Correlated with Phage Therapy Success in a Mouse Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012. 56(2):949–954.
 46. Eriksson F, Panagiotis T, Kajsa L, Roham P, Mangsbo S, Persson M, et al. Tumor-Specific Bacteriophages Induce Tumor Destruction through Activation of Tumor-Associated Macrophages. *J Immunol.* 2009; 182:3105–3111.
 47. Gorski A, Dabrowska K, Switala-Jele K, Nowaczyk M, Weber-Dabrowska B, Boratynski J, et al. New insights into the possible role of bacteriophages in host defense and disease. *Med Immunol.* 2003; 2:2–6.
 48. Kurze A, Dabrowska K, Skaradzinski G, Gorski A. Bacteriophage interactions with phagocytes and their potential significance in experimental therapy. *Clin Exp Med.* 2009; 9:93–100.
 49. Przerwa A, Zimecki M, Switala-Jelen K, Dabrowska K, Krawczyk E, Łuczak M, et al. Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195(3):143–150.
 50. Miedzobrodzki R, Switala-Jelen K, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Przerwa A, Lusiak-Szelachowska M, et al. Bacteriophage preparation inhibition of reactive oxygen species generation by endotoxin-stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Virus Res.* 2008; 131:233–242.
 51. Projan S. Phage-inspired antibiotics?. *Nature Biotech.* 2004; 22(2):167–168.
 52. Jain P, Hartman T, Eisenberg N, O'Donnell M, Kriakov J, Govender K. 2GFP10, a High-Intensity Fluorophage, Enables Detection and Rapid Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Directly from Sputum Samples. *J. Clin Microbiol.* 2012; 50(4):1362–1369.
 53. Alam M, Hasan N, Sultana M, Nair G, Sadique A, Faruque A, et al. Diagnostic Limitations to Accurate Diagnosis of Cholera. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(11):3918–3922.
 54. Pholwat S, Ehdiaie B, Foongladda S, Kelly K, Houpt E. Real-Time PCR Using Mycobacteriophage DNA for Rapid Phenotypic Drug Susceptibility Results for *Mycobacterium tuberculosis* *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3):754–761.
 55. Haq IU, Chaudhry WN, Akhtar MN, Andleeb S, Qadri I. Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Virology.* 2012 Jan 10; 9:9.
 56. Yacoby I, Shamis M, Hagit B, Shabat D, Behar I. Targeting antibacterial agents by using Drug-Carrying Filamentous Bacteriophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6):2087–2097.
 57. Sakshi M, Verma V, Chhibber S. Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World J Microbiol Biotechnol.* 2009; 25:1145–1151.
 58. Pirnay J, Verbeken G, Rose T, Jennes S, Zizi M, Huys I, et al. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virology.* 2012; 7(4):379–390.

EFFECTS ADVERSOS DE LA TERAPIA “HAART” PARA LA INFECCIÓN POR VIH: LIPODISTROFIA

DAVID LA ROTTA¹, LAURA B. GÓMEZ², NÉSTOR CAICEDO³, DANIEL MARÍN⁴, MARÍA ESPERANZA AVELLA⁵, CLAUDIA PATRICIA CORDERO⁶

Resumen

Actualmente la terapia farmacológica para la infección por VIH (virus inmunodeficiencia humana) denominada HAART (highly active antiretroviral therapy, por sus siglas en inglés) es ampliamente usada para controlar y disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes, siendo básicamente la combinación de al menos tres medicamentos antirretrovirales inhibidores de las enzimas virales transcriptasa reversa y proteasa. Este tipo de terapia ha influido de manera importante en el cuadro clínico de los pacientes seropositivos, disminuyendo la tasa de mortalidad y morbilidad de la infección, permitiéndoles una mejor calidad de vida. Sin embargo, sus efectos secundarios dentro de los cuales se destaca la lipodistrofia, tienen implicaciones importantes tanto en el paciente como en el sistema de seguridad social especialmente en un país como Colombia en el que se tienen limitaciones económicas para la atención y manejo oportuno de los pacientes infectados. En esta revisión se presentan la fisiopatología de la lipodistrofia asociada a la terapia HAART, los métodos útiles para su diagnóstico y algunas opciones farmacológicas y no farmacológicas para su tratamiento.

Palabras clave: VIH, HAART, lipodistrofia, antirretroviral

ADVERSE EFFECTS FOR “HAART” THERAPY TO HIV INFECTION: LIPODYSTROPHY

Abstract

Currently, the combined therapy for HIV infection called HAART (highly active antiretroviral therapy) is widely used to control and decrease morbidity and mortality of patients, and consists basically in the combination of three or more antiretroviral drugs inhibiting viral enzymes: reverse transcriptase and protease. This type of therapy has had a major impact on the clinical outcome of HIV-positive patients, reducing mortality and morbidity of infection, allowing these people to have a better quality of life. However, the occurrence of side effects as lipodystrophy, generates important implications in both the patient and the healthcare security system, particularly in a country like Colombia having economical limitations for the opportune attention and management for infected patients. In this review we present the physiopathology of HAART associated lipodystrophy, the diagnostic methods and some pharmacological and no pharmacological treatment options.

Key words: VIH, HAART, lipodystrophy, antiretroviral

¹ Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia. U0400918@unimilitar.edu.co

² Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

³ Estudiante VIII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

⁴ Estudiante VII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

⁵ Docente de Farmacología, MD, Sc Farmacéuticas, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

⁶ Docente de Farmacología, Q.F., Sc Farmacéuticas, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

Introducción

Después de 1996 con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad HAART se observó un incremento significativo en la calidad de vida y una reducción en la morbilidad de pacientes con VIH/SIDA. Con el aumento de la supervivencia de los pacientes seropositivos sobrevino una nueva y gran variedad de efectos adversos asociada a la terapia HAART. Dentro de sus efectos adversos y el cual es objeto de esta revisión se encuentra la lipodistrofia que se caracteriza por una redistribución de la grasa corporal de las extremidades, rostro y glúteos (lipoatrofia) conllevando al estigma estético de estos pacientes asociándose además al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y endocrinos como la diabetes, debido principalmente a la acumulación excesiva de grasa abdominal ¹.

En este artículo se presenta una revisión sobre la lipodistrofia asociada a la terapia HAART, incluyendo la posible fisiopatología de la aparición de este efecto adverso, sus principales implicaciones médicas en el paciente, y las alternativas terapéuticas para el manejo de dicha patología. Para esto se realizó una revisión sistemática en la base de datos de Pubmed, con palabras clave como lipodistrofia, HAART y antirretrovirales.

Lipodistrofia: ¿Qué es?

Inicialmente la lipodistrofia se describió como trastorno no adquirido o hereditario, caracterizado por la pérdida regional o generalizada de la grasa subcutánea. El término síndrome lipodistrófico en asociación con el VIH, se introdujo para describir una condición médica compleja que incluía una aparente redistribución anormal de la grasa junto con trastornos metabólicos observados en los pacientes VIH positivo especialmente quienes recibían terapia con inhibidores de la proteasa².

Actualmente no existe una definición de caso para el síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH, por lo tanto, el diagnóstico en la práctica clínica a menudo se basa en una interpretación más individual que en una clasificación estandarizada. En la mayoría de los casos la lipoatrofia es diagnosticada clínicamente cuando la pérdida de grasa ya se ha producido de manera importante, afectando claramente no solo la apariencia física del paciente sino generando trastornos de autoestima importantes.

La lipodistrofia asociada al VIH incluye tanto las alteraciones clínicas como metabólicas. Uno de los signos

clínicos más específicos de la lipodistrofia es la pérdida de grasa subcutánea de predominio facial especialmente en párpados, región temporal y de las extremidades tanto inferiores como superiores con tendencia a la pérdida de grasa en glúteos².

Es importante aclarar que en la lipodistrofia no solo se presenta pérdida de grasa subcutánea, en un pequeño porcentaje de casos este se acompaña de una redistribución de grasa visceral y tronco con posterior acumulación de tejido adiposo.

Desde que se inició con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la expectativa de vida de los pacientes portadores del VIH se incrementó de manera notable, pero adicional a esto la toxicidad asociada con este tipo de tratamiento aumento de manera considerable convirtiéndose en un problema de importancia médica. En la cohorte de ATHENA (alrededor de 3000 personas de los países bajos) se encontró que la razón principal para cambiar la terapia antirretroviral es la toxicidad generada, en un 44-58% de los pacientes quienes reciben el esquema terapéutico como primera opción de tratamiento y de 56% en pacientes quienes lo reciben como regímenes posteriores. Adicional a esto está claro que la infección por el VIH es una enfermedad que aun no tiene cura, lo cual hace que su tratamiento sea crónico y pocas veces exista una adherencia adecuada al tratamiento por parte de los pacientes, condiciones que aumentan el riesgo de padecer de efectos adversos graves³.

Patogénesis

El síndrome metabólico o lipodistrófico comprende alteraciones metabólicas como hiperlipemia, resistencia a la insulina y redistribución del tejido graso. No hay un consenso claro acerca de cuál es el mecanismo real de patogénesis de la lipodistrofia asociada al VIH, pero se ha establecido que tres factores están relacionados con la aparición de la patología: 1) los efectos adversos de los antivirales, especialmente los inhibidores de la proteasa, 2) predisposición genética del portador y 3) estilo de vida inadecuado.

Cambios en el tejido adiposo

Entre las hipótesis que se han postulado para explicar la patogénesis de la redistribución del tejido adiposo, se destaca aquella descrita por Sutinen J, Yki-Jarvinen H. en la cual este síndrome se produce como consecuencia de una inhibición de los lípidos y de las proteínas regula-

doras del adipocito, las cuales tienen homología parcial con el centro catalítico de la proteasa del VIH-1, a la cual se unen los inhibidores de la proteasa³. Se sugiere que los IPs (inhibidores de la proteasa) inhiben la proteína vinculante del ácido retinoico (CRABP)-1-modificada y la síntesis del citocromo P450 3A4 mediada por el ácido cis-9-retinoico³. Esta inhibición aumentará la tasa de apoptosis de los adipocitos y disminuirá la velocidad de diferenciación de los mismos, generando un déficit de almacenamiento de triglicéridos (lo cual se verá reflejado en la pérdida de tejido graso periférico) y liberación cada vez mayor cantidad de lípidos, produciendo la hiperlipemia.

Otro factor o hipótesis sugerida es el papel que juega la transcripción de la proteína 1 de unión de elementos de regulación de los esteroides (SREBP1, por su sigla en inglés), la cual es necesaria para la diferenciación del adipocito. Investigaciones in vivo del tejido adiposo de pacientes VIH (+) han revelado que los pacientes con lipoatrofia muestran, en comparación con los controles (pacientes VIH (-)), una expresión disminuida de la SREBP (3). Conjuntamente, los inhibidores de la proteasa causan una regulación negativa del receptor activado por proliferadores peroxisomales tipo gamma (PPAR γ), el cual es un importante modulador de esteroides, necesario para el metabolismo y diferenciación del adipocito, que actúa como factor de transcripción nuclear y es afectado por la SREBP1 (2,3). PPAR γ se presenta en forma inactiva en un complejo de unión a la proteína activadora del clivaje de SREBP (SCAP). Al disociarse estos complejos, la proteína SCAP es llevada al aparato de Golgi donde, por acción de las proteasas s1p y s2p, se corta su dominio N-terminal. Esta, es posteriormente transportada al núcleo donde estimula la síntesis de factores implicados en el metabolismo del colesterol y diferenciación de adipocitos.

En el tejido lipoatrófico de pacientes con VIH se ha observado un incremento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina que estimula la apoptosis de los adipocitos. Un estudio realizado en 56 pacientes quienes sugestivamente tenían lipodistrofia, se encontró que el TNF- α estaba sobre expresado de manera particular en pacientes con redistribución del tejido adiposo y positivos para VIH (n=28), en comparación con los pacientes VIH positivos y que no habían tenido aún redistribución del tejido adiposo⁴.

La enzima 11 beta hidrox-esteroideo deshidrogenasa, (11-b-HSD1) es un amplificador de la acción de los glucocorticoides, por lo cual se propone que su desre-

gulación puede generar también una redistribución del tejido graso⁴. Esta enzima convierte los glucocorticoides inactivos como la cortisona y la 11 dehidrocorticosterona a sus formas activas, cortisol y corticosterona, las cuales forman parte importante de mecanismos de homeostasis, respuesta inmune, adaptación al medio ambiente, regulación de vías de proliferación y diferenciación celular entre otros⁴. Esta última es importante ya que los glucocorticoides promueven la diferenciación del tejido adiposo. Se conoce bien que los glucocorticoides estimulan la secreción de insulina, y con un exceso prolongado de este estímulo, sería muy probable que se generará resistencia a ella⁴, lo que sería una posible explicación para el síndrome metabólico que se presenta en pacientes con VIH.

Varios estudios han demostrado que la pérdida de tejido adiposo en las extremidades está acompañada de resistencia a la insulina⁵. Se estima que la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes VIH positivo que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa es de 25-60% aproximadamente⁶. Se ha sugerido que el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) genera resistencia a la insulina por varias observaciones: el rápido desarrollo de resistencia luego de iniciado el tratamiento, especialmente con indinavir, en pacientes infectados por el VIH e incluso en pacientes sanos, la mejora de la sensibilidad a la insulina luego del cambio del tratamiento (sustitución de los inhibidores de la proteasa), la disminución de la glicemia luego de ser retirados los IPs⁷. La pérdida de tejido adiposo puede resultar en un incremento de los niveles circulantes de triglicéridos y ácidos grasos libres, con una posterior acumulación de ellos en músculo esquelético e hígado, esto podría generar alteraciones en el metabolismo de la glucosa y un incremento en la resistencia a la insulina en músculos e hígado. Estudios in-vitro han demostrado que los inhibidores de la proteasa pueden generar resistencia a la insulina por una disminución selectiva de la actividad del transportador de glucosa GLUT-4 y/o por la translocación de GLUT-4 sin alterar la señalización temprana de la insulina en adipocitos y músculo esquelético.^{5,7}

Toxicidad mitocondrial

La evidencia sugiere que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos como zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, pueden generar toxicidad mitocondrial al inhibir la DNA polimerasa- γ , (necesaria para la síntesis del DNA mitocondrial) en el tejido adiposo, interfiriendo con la cadena respiratoria

y el metabolismo de los ácidos grasos. Esto resulta en una alteración del metabolismo, generando una acumulación intracelular de triglicéridos y lactato, los cuales posteriormente podrían entrar a circulación sistémica y generar dislipidemias⁸. La incidencia de los efectos producidos por la toxicidad mitocondrial varía en función del análisis. Se ha descrito que zidovudina, didanosina y estavudina pueden generar los eventos tóxicos más graves que afectan la vida de la persona, siendo estas la acidosis láctica y la insuficiencia hepática. La acidosis láctica debe ser sospechada en un paciente que presente vómito, náuseas, malestar general, dolor abdominal e hiperventilación, seguidas de insuficiencia hepática y arritmias de difícil control⁸.

Se ha sugerido que algunos fármacos son más afines por algunos tejidos, lo cual en ocasiones genera alteraciones específicas de estos tejidos al usar distintos fármacos. Se ha postulado que personas con defectos mitocondriales genéticos que no presentan síntomas, al contraer el virus serían virtualmente más susceptibles al daño ocasionado por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de este síndrome es difícil de realizar debido a la variedad de manifestaciones que los pacientes pueden padecer, se basa en parámetros objetivos y subjetivos tales como: el examen físico con medición de la proporción cadera/ cintura, la disposición de la grasa Vs grasa perdida y venas visibles en las extremidades; junto con un informe entregado por parte del paciente acerca de las alteraciones percibidas en la distribución de la grasa en los últimos años (3). En el estudio clínico desarrollado por Macallan y cols (8) se creó un modelo para diagnosticar rápidamente la lipodistrofia, este incluye un sistema de puntuación para la edad, el género, la duración de la infección por VIH, el estadio de la enfermedad, relación cintura/cadera, tronco/grasa periférica, anión gap, concentración sérica de HDL, porcentaje de grasa en piernas, y grasa intra y extra abdominal. Al utilizar este modelo de puntuación, el diagnóstico para la lipodistrofia adquiere una sensibilidad del 79% y una especificidad del 80%, en comparación con solo el uso de parámetros metabólicos (7,8). Otros exámenes diagnósticos que muestran utilidad son la calorimetría indirecta, la tomografía axial computarizada, y la ecografía, que puede ser considerada como una herramienta adicional para cuantificar la redistribución de la grasa regional. La medición de la grasa subcutánea de las extremidades y de la grasa facial parece ser

más simple, menos variable y más discriminativo para el diagnóstico (7).

Las mediciones en sangre, como la glucemia, podrían indicar la presencia de resistencia a la insulina y las alteraciones en los perfiles lipídicos (4) pueden ser indicadores tempranos del síndrome metabólico producido por la terapia antirretroviral de gran actividad.

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y no debe ser generalizado ya que las presentaciones clínicas no siempre son las mismas en los pacientes y las patologías presentadas por cada una de ellos podrían estar presentes en unos y otros no.

rhGH, rosiglitazona, pravastatina

En un estudio llevado a cabo para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos como opciones terapéuticas en personas con lipodistrofia asociada a la terapia antirretroviral altamente activa se evaluaron como monoterapia o en combinación los fármacos: hormona de crecimiento humano recombinante ((rhGH) potente agente lipolítico), rosiglitazona (hipoglicemiente oral perteneciente a las tiazolidindionas, que actúa como agonista PPAR- γ , mejora la resistencia a la insulina y preserva la función de la célula beta pancreática. Por el aumento del riesgo cardiovascular que genera el uso de este fármaco, especialmente en mayores de 65 años, en Estados Unidos actualmente su uso está limitado a pacientes que no puedan controlar su glicemia con otras terapias farmacológicas disponibles y no se encuentra disponible en la Unión Europea (9), pravastatina (perteneciente a la familia de las estatinas, es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa). El estudio mostró que la utilización de hormona de crecimiento humano recombinante, provocó una disminución significativa del tejido adiposo visceral en pacientes con VIH, sin embargo los efectos suelen desaparecer luego de 12 semanas de retirado el tratamiento (5). Si bien la rhGH mostró efectos benéficos, también se demostró que puede generar resistencia a la insulina la cual puede ser evitada cuando su uso es concomitante con rosiglitazona, dado que este último medicamento mejora la sensibilidad a la insulina (5). Los niveles de colesterol disminuyeron en el grupo tratado con la pravastatina. Los niveles de LDL y colesterol tendieron a incrementarse cuando se administró conjuntamente con la rosiglitazona, tal parece que este último antagoniza la acción de la pravastatina, aunque no se

estableció el modo (5). In-vitro se ha mostrado que la rosiglitazona produce estimulación de PPAR- γ lo cual puede incrementar la adipogénesis, sugiriendo que podría actuar sobre la pérdida de tejido graso subcutáneo¹⁰.

Cambio de estavudina por tenofovir

Estudios han mostrado que el cambio de estavudina (análogo sintético del nucleósido timidina, que inhibe la replicación del VIH al competir con el sustrato natural de la enzima transcriptasa inversa del VIH por tenofovir/abacavir (inhibidores análogos de la transcriptasa inversa los cuales actúan inhibiendo la transcriptasa inversa a través de un doble mecanismo, compitiendo con la dGTP e incorporándose al ADN viral, produciendo la detención de la síntesis de ADN viral por la célula) disminuye la lipoatrofia facial (6,11). Al inicio de un estudio realizado en pacientes con VIH (+) el porcentaje de sujetos con ausencia de lipoatrofia subjetiva facial fue del 0%, leve 41%, moderada 44% y severa 15%; 24 meses después del cambio de tratamiento los porcentajes de lipoatrofia en los pacientes disminuyeron, siendo 16%, 36%, 40% y 8% respectivamente (12). Este cambio indica que una posible opción terapéutica de pacientes quienes toman estavudina sería el cambio por tenofovir/abacavir. Al final de este estudio el porcentaje de pacientes que reportaron subjetivamente gran pérdida de grasa facial fue del 0%, el 8% indicó haber perdido algo, el 54% no informó cambios, el 36% informó haber ganado algo de tejido graso facial subcutáneo, y tan solo el 25% dijo haber ganado mucho en comparación con la línea base (1,13).

Hipolipemiantes

La liposucción ha mostrado resultados aceptables especialmente en pacientes con acumulación de grasa dorso cervical comúnmente conocida como joroba de búfalo (6,14). El desarrollo de esta joroba parece formar parte del síndrome lipodistrófico asociado a la terapia antirretroviral de gran actividad. Recientemente se ha demostrado que en la formación de la joroba de búfalo asociada a HAART se encuentra involucrada la proteína desacoplante-1, la cual se encuentra sobre expresada en esta parte del cuerpo a diferencia del tejido subcutáneo graso de sujetos de control (14).

El uso de estatinas en pacientes con VIH-1 que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa ha mostrado una disminución tanto del colesterol total como de LDL (9,15). Se prefiere el uso de pravastatina y atorvastatina

en pacientes con tratamientos antirretrovirales potentes. El uso de estatinas en combinación con análogos del ácido fibrótico muestra un efecto sinérgico para el tratamiento de los desordenes lipídicos al tener mecanismos de acción diferentes (15).

Dieta

Los cambios en el estilo de vida del paciente deben estar encaminados a mejorar su calidad de vida, esto incluye la restricción dietética de grasa total del 25%-35% de la ingesta total de calorías (9,16), grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías, menos de 200 mg de colesterol por día, uso de esteroides vegetales, una mayor actividad física o ejercicio recomendado para la edad (9,17).

La actividad física puede ser utilizada como una intervención alternativa. La terapia física ha sido recomendada por Mota y Cols (19), quienes encontraron que la actividad física puede ayudar a reducir la grasa central y las consecuencias metabólicas que resultan de la acumulación de tejido graso. La terapia física puede inducir cambios favorables en los lípidos y los niveles de glucosa y reducir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (18, 19). A pesar de la evidencia sobre los beneficios del ejercicio, la actividad física también requiere un gasto energético importante que debe ser evaluado adecuadamente cada 7 días aproximadamente ya que los pacientes cuyas calorías no superen las 143 kcal/día se consideran como sedentarios (17,20). Los estudios sobre la relación de la actividad física y la acumulación de grasa central son escasos. Son pocos los estudios que evalúan la eficacia del ejercicio para favorecer la redistribución de la grasa, pero los resultados sugieren que existe una relación inversa entre los niveles altos de actividad física y tasas más bajas de grasa en el cuerpo. Son necesarias más investigaciones que permitan dilucidar los beneficios del ejercicio en pacientes que padecen la infección por VIH/SIDA ya que está bien establecido en la literatura que la cantidad de grasa corporal, especialmente grasa concentrada en la parte central del cuerpo, es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas (19,21).

Conclusión

El síndrome metabólico o lipodistrófico es una consecuencia adversa severa de la terapia antirretroviral altamente activa, que debe ser diagnosticada y tratada a tiempo por parte del médico para evitar mayores

complicaciones en el paciente que pongan en riesgo su integridad física, para mejorar su calidad de vida y autoestima ya que los cambios físicos pueden estigmatizar a los pacientes seropositivos.

Lamentablemente, el uso de agentes antirretrovirales en particular inhibidores de la proteasa (IP) asociados a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos- ha dado lugar a efectos metabólicos y morfológicos, colectivamente denominado síndrome de lipodistrofia, generado principalmente por alteración en los factores de transcripción necesarios para el metabolismo del colesterol como lo son la SREBP1 y la PPAR- γ , así mismo también se produce una inhibición de las proteínas reguladoras del adipocito, las cuales parecen tener homología parcial con el centro catalítico de la proteasa del VIH-1, a la cual se unen los inhibidores de la proteasa. Se ha sugerido que los IPs inhiben la proteína vinculante del ácido retinoico (CRABP)-1-modificada y la síntesis del citocromo P450 3A4 mediada por el ácido cis-9-retinoico (3), lo cual genera un aumento de la apoptosis de los adipocitos disminuyendo la velocidad de diferenciación de los mismos, generando un déficit en el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo asociado a una mayor liberación de lípidos a nivel periférico lo que produce una hiperlipemia.

Un estilo de vida físicamente activo conjuntamente con un cambio en la terapia antirretroviral y al empleo de medicamentos para tratar las complicaciones metabólicas son estrategias que tienen un efecto protector contra la lipodistrofia asociada con el uso de la terapia HAART. los inhibidores de la proteasa pueden ser remplazados con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTI), los cuales hasta el momento no parecen causar la lipodistrofia, sin embargo, los resultados con el cambio del tipo de medicamento no asegura que esta patología no se presente en el transcurso del tiempo. No obstante, los resultados del cambio de medicamentos son inciertos; por ello se hace necesario que el paciente guiado en conjunto con su médico tratante determine la necesidad de un cambio de terapia antirretroviral para evitar la aparición de este síndrome.

Régimen de alimentación y ejercicio. Los cambios de su régimen de alimentación y el ejercicio pueden ayudarle a fortalecer los músculos y a reducir la acumulación de grasa.

Referencias

1. Segatto M, Freitas I, Santos R, Alves C, Barbosa A, Portelina A, et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Aug; 44(4):420-424.
2. Ribera E, Paradiñeiro C, Curran A, Sauleda S, Garcia E, Castella E, Crespo M, et al. Improvements in Subcutaneous Fat, Lipid Profile, and Parameters of Mitochondrial Toxicity in Patients with Peripheral Lipodystrophy When Stavudine is Switched to Tenofovir (LIPOTEST Study). *HIV Clin Trials.* 2008; 9(6):407-417.
3. Sutinen J, Yki-Jarvinen H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292:687-692.
4. Behrens G, Boerner A, Weber K, van den Hoff J, Ockenga J, Brabant G, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2002; 110:1319-1327.
5. Sattler A. Pathogenesis and Treatment of Lipodystrophy: What Clinicians Need to Know. *Top HIV Med.* 2008; 16(4):127-133.
6. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S, Gerstoft J, Pedersen B. K. The Effect of Strength and Endurance Training on Insulin Sensitivity and Fat Distribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10):3860-3869.
7. Hofstede H.J.M., Burger D, Koopmans P. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *Neth J Med.* 2003 Dec; 61(12):393-403.
8. Macallan C, Baldwin C, Mandalia S, Pandol-Kaljevic V, Higgins N, Alan Grundy, Moyle J. Treatment of Altered Body Composition in HIV-Associated Lipodystrophy: Comparison of Rosiglitazone, Pravastatin, and Recombinant Human Growth Hormone. *HIV Clin Trials.* 2008; 9(4):254-268.
9. UNAL. Bogotá-Colombia: CIMUN; [En línea] 11 de octubre de 2011 [consultado el 3 de agosto de 2012]. La rosiglitazona es retirada del mercado europeo y se comercializará en estados unidos con nuevas restricciones (CIMUN). [3 pag]. Disponible en URL: http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/cimun/b_noticias/Rosiglitazona_retiro_del_mercado.pdf
10. Lichtenstein K. Redefining Lipodystrophy Syndrome. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39:395-400.
11. Schambelan M, Benson C, Carr A, Currier J, Dubé Mi, Gerber J, et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Nov 1; 31(3):257-75.
12. Tanwani K, Mokshagundam S. Lipodystrophy, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease in Human Immunodeficiency Virus Infection. *South Med J.* 2003 Feb; 96(2):180-8; quiz 189.
13. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther N. Metabolic Function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-Infected african subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46:451-455.
14. Potthoff A, Brocmeyer NH, Gelbrich G, Neuhaus K, Stefa E, Reinsch N, et al. Lipodystrophy - a sign for metabolic syndrome in patients of the HIV- HEART study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8:92-98.
15. Robinson FP, Quinn LT, Rimmer JH. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. *Biol Res Nurs.* 2007; 8:177-185.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA "HAART" PARA LA INFECCIÓN POR VIH: LIPODISTROFIA

16. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, van Hall G, Plomgaard P, Ditlevsen S. Reduction of fat accumulation and lip disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* October 2008, 93(10):3860 –3869.
17. Domingo P, Sambeat MA, Pérez A, Ordoñez J, Rodríguez J, Vázquez G. Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: role of physical activity as a protective factor. *Antivir Ther.* 2003; 8:223-231.
18. De Pauw A, Tejerina S, Raes M, Keijer J, Arnould T. Mitochondrial (Dys)function in Adipocyte(De)differentiation and Systemic Metabolic Alterations. *Am J Pathol.* 2009 Sep; 175(3):927-39.
19. Mota A, Freitas I, Ribeiro V, Pinto K, Barbosa D. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Jul-Aug; 44(4):420-4.
20. van Wijk J, Hoepelman A, Eelco J.P. de Koning, Geesje Dallinga-Thie, Ton J. Rabelink, Castro M Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Postprandial Lipemia in Patients With HIV-Lipodystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Jan; 31(1):228-33.
21. Taiwo B, Hicks C, Eron J. Unmet therapeutic needs in the new era of combination antiretroviral therapy for HIV-1. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1100 – 1107.

EL CIANURO Y SUS EFECTOS METABÓLICOS

MARÍA BERNARDA IRIARTE DURÁN^{1*}, BEATRIZ PESCADOR VARGAS²

Resumen

El cianuro afecta al sistema nervioso central, respiratorio y cardiovascular. Debido a que existen fuentes naturales y antropogénicas de cianuro a las que nos encontramos expuestos constantemente, los seres humanos contamos con mecanismos endógenos para la detoxificación de ésta molécula. Su acción biológica lo caracteriza como un inhibidor enzimático no específico, inhibe varias enzimas, tales como la succinildeshidrogenasa, la superóxido dismutasa, la anhidrasa carbonica, la citocromooxidasa y otras, bloqueando la producción de ATP e induciendo hipoxia celular.

Al inhalar sus vapores, el cianuro se absorbe instantáneamente. Si se ingiere en forma líquida es absorbido por el tracto gastrointestinal y respiratorio. Se puede absorber también directamente por la piel intacta. La absorción del gas cianuro desde el humo de tabaco es causante del alto nivel de tiocianato en el plasma de fumadores.

En la intoxicación por cianuro, el principal efecto metabólico es la alteración de la fosforilación oxidativa, inhibiendo la cadena respiratoria. Es de vital importancia realizar un adecuado y oportuno diagnóstico de ésta patología analizando la historia clínica e implementando las pruebas de laboratorio, para luego instaurar el manejo pertinente basado en las medidas de apoyo iniciales y en la administración del antídoto con el que se cuenta en ese momento, debido a que es un veneno rápido y mortal.

Palabras clave: Cianuro, fosforilación oxidativa, intoxicación, antídotos.

CYANIDE AND ITS METABOLIC EFFECTS

Abstract

Cyanide affects the respiratory, cardiovascular and central nervous system. Because there are natural and anthropogenic sources of cyanide to which we are constantly exposed, we have endogenous mechanisms for detoxification of this molecule. Its biological action is characterized as a nonspecific enzyme inhibitor, inhibiting various enzymes such as succinil dehydrogenase, superoxide dismutase, carbonic anhydrase, cytochrome oxidase and other, blocking the production of ATP and inducing cellular hypoxia.

As you inhale its vapors, cyanide is absorbed instantly. If ingested in liquid is absorbed by the gastrointestinal tract and respiratory systems. It can also absorb directly through intact skin. Cyanide gas absorption from snuff smoke is the causative of high plasma thiocyanate in smokers.

In cyanide poisoning, the main effect is the altered metabolic oxidative phosphorylation, inhibiting the respiratory chain. It is vital to make a proper and timely diagnosis of this pathology analyzing medical records and implementing laboratory tests, and then establish appropriate management measures based on initial support and administration of the antidote to that is counted in that moment, because cyanide is a fast and deadly poison.

Key words: Cyanide, oxidative phosphorylation, poisoning, antidotes.

¹ Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Miembro de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas – ACCB.

² Docente Biomédica. Coordinadora Revista Semilleros MED. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Miembro de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas – ACCB.

* Correspondencia: mayi_b2@hotmail.com. Dirección postal: Tr 3 No 49-00, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Introducción

El cianuro, en cualquiera de sus formas, es considerado uno de los más rápidos y mortales venenos. El anión cianuro está conformado por un átomo de carbono unido por medio de un triple enlace a un átomo de nitrógeno (CN), y su toxicidad está dada a través de todas las rutas de administración. El sistema nervioso central (SNC) es su órgano blanco primario, pero también la tiroides y el riñón.

Los cianuros son ligeramente liposolubles, por ello, penetran la epidermis y sus sales tienen efecto corrosivo en la piel, factor que incrementa su absorción dérmica(1-3). En animales, se ha demostrado que puede producir fetotoxicidad y efectos teratogénicos, como encefalocele, exencefalia y anomalías en el desarrollo de los arcos costales (2).

La exposición a cianuro ocurre en variedad de ocupaciones, que van de la metalurgia a la industria de plásticos y a los bomberos. Luego de absorbidos, los cianuros son distribuidos a todo el organismo por la sangre y, aunque en ella su concentración es baja, logran penetrar al eritrocito y en gestantes atraviesan la barrera placentaria, lo que determina su alto contenido en el cordón umbilical de neonatos de fumadoras comparados con neonatos de no fumadoras.

La vía natural de metabolismo del cianuro es su conversión a tiocianato, catalizada por las enzimas rodanasa, tiosulfatosulfuro-transferasa y/o la 3-mercapto-piruvato-sulfuro-transferasa a las que se les encuentra ampliamente distribuidas en el organismo. La toxicidad del tiocianato es significativamente menor que la del cianuro, aun cuando su elevación crónica pueda inhibir la captación de yodo por la tiroides y reducir la formación de tiroxina.

Otras vías metabólicas del cianuro incluyen 1) la incorporación de un carbono del pool metabólico y su posterior conversión a 2-aminotioazolina-4-ácido carboxílico; 2) su combinación con hidroxocobalamina para formar cianocobalamina (B12) y, por último, 3) su combinación con cistina y formación de 4-ácido carboxílico-2-aminotioazolina.

La ruta de mayor eliminación de cianuro como tiocianato es la vía urinaria, pero en pequeñas cantidades también se elimina por las vías respiratoria y digestiva. Una porción de cianuro libre se excreta inalterado con la respiración, saliva, sudor y orina. Se observa aumento de excreción urinaria de tiocianato en trabajadores que

manipulan endurecedores de plástico que contienen el tóxico y se exponen a concentraciones superiores a 5 ppm por varios años.

Éste ha sido utilizado para llevar a cabo homicidios, genocidios, suicidios y como agente químico en guerras por los ejércitos de Francia en la Primera Guerra Mundial, Japón en la Segunda Guerra Mundial, en los campos de concentración alemanes y por la milicia iraquí durante la Primera Guerra del Golfo en la década de los ochenta (4-6).

Fuentes de la intoxicación por cianuro

La población se encuentra expuesta al cianuro por diferentes fuentes; tales como el consumo de alimentos, agua o al inhalarlo como un componente del aire. La intoxicación por cianuro más común ocurre a través de la exposición industrial, intentos de suicidio y la inhalación del humo producto de incendios.

Encontramos fuentes naturales de cianuro como los glucósidos cianogénicos, formados por una molécula de aglicona, un azúcar y ácido cianhídrico (8-10), conociéndose aproximadamente 25 de estos compuestos, de los cuales la amigdalina, durrina, linamarina, prunasina y la taxifilina están presentes en alimentos como las almendras, mandioca, habas, casava, sorgo y en semillas de manzana, duraznos, cerezas y ciruelas (10-12), que al ingerirlos son causa común de intoxicación por cianuro en África y México. Del mismo modo, en algunas especies de bacterias, como *Pseudomonas* (piocianina); algas, hongos, plantas e insectos es común encontrar al cianuro como metabolito de defensa, factor de virulencia o como parte de complejos proteicos catalíticos (8).

El ácido cianhídrico, cianuro de sodio y cianuro de potasio son compuestos del cianuro derivados en mayor proporción de actividades industriales, por ejemplo, de procesos de minería, revelado fotográfico, industrias de sustancias químicas orgánicas, manufactura de hierro y acero, en la fabricación de papel, plástico, insecticidas, tela, resinas, y en procesos de galvanoplastia (8,10,13-15). El humo del cigarrillo y el proveniente de incendios, emisiones vehiculares e incineración de basura también son fuentes importantes de cianuro (6,9,10,16,17).

Los niveles normales de cianuro en sangre varían entre 0.3 mg/L en personas no fumadoras hasta 0.5 mg/L en fumadores. En adultos, se consideran tóxicos los niveles de cianuro a partir de 1 mg/L, y niveles fatales de 3 a 5 mg/L (11,14,18).

Debemos tener en cuenta que el cianuro es un metabolito normal en nuestro organismo, por lo que después de la muerte se puede producir a través de la putrefacción de diferentes órganos, como el hígado, cerebro, riñón, útero, estómago e intestino, obteniendo al final niveles séricos de cianuro de hasta 10 mg/L (18).

La causa más común de intoxicación por cianuro son los incendios en espacios cerrados, debido a que la combustión de materiales utilizados en el hogar, como plásticos, espumas de poliuretano, cigarrillos y telas, libera grandes cantidades de ácido cianhídrico. La producción de este compuesto depende de la composición química del material que se quema, del contenido de oxígeno en los alrededores del incendio, de la temperatura alcanzada en el proceso de combustión, entre otras. El ácido cianhídrico puede ser inhalado por las víctimas de incendios, junto con otros gases tóxicos productos de ésta situación, como el monóxido de carbono (6,9,11,19,20), y con frecuencia se atribuyen las intoxicaciones en los incendios al monóxido de carbono, aunque el Programa Internacional de Seguridad Química en el año 2004 estableció que en más de la mitad de las muertes por incendios se encontraron niveles tóxicos de cianuro en la sangre de las víctimas (21).

El consumo accidental de sustancias derivadas del cianuro como el acetonitrilo, que en ocasiones hace parte de los removedores de esmalte, y de alimentos cianogénicos en cantidades cuantiosas cobran importancia en la sospecha de intoxicación por cianuro en la edad pediátrica (11).

También cabe mencionar que la administración de nitroprusiato de sodio puede comportarse como una forma iatrogénica de exposición al cianuro, aunque para que se produzca la toxicidad se necesitan grandes dosis de este fármaco, a las cuales no se recurre de rutina para conseguir su efecto hipotensor (9,17).

Vías endógenas para la detoxificación de cianuro

Se conocen cuatro vías enzimáticas generales para degradar el cianuro que incluyen: reacciones hidrolíticas, oxidativas, reductoras y de transferencia (8). Los organismos vivos pueden utilizar más de una vía metabólica para la degradación del cianuro, a la vez que a partir de éste se pueden generar diversos compuestos dependiendo de la especie que lo procesa, de las necesidades de ésta y de las enzimas con las que cuenta el organismo (8).

De las cuatro reacciones antes mencionadas, las tres primeras se llevan a cabo únicamente en bacterias y hongos, contrario a las reacciones de transferencia que ocurren tanto en bacterias como en los mamíferos. Las sulfurotransferasas son las encargadas de transferir azufre al cianuro de modo irreversible y se pueden clasificar en subfamilias dependiendo del donante de grupo sulfuros que requieren: Las tiosulfato-cianuro sulfurotransferasas, conocidas como rodanasas; las β -mercaptopiruvato-cianuro sulfurotransferasas; tiosulfatoreductasa; y cistationasa γ -liasa (8).

El mecanismo primario para la detoxificación del cianuro es la conversión de éste en tiocianato, proceso el cual ocurre de manera predominante en hígado, riñón, pulmón, músculo y estómago (12), y es catalizado por la enzima rodanasa, requiriendo tiosulfato como donante de grupos sulfuro, y obteniendo como producto al tiocianato, un compuesto no tóxico excretado principalmente por la orina (1,5,9,10). Este mecanismo es sensible de saturarse con altas dosis de cianuro en intoxicaciones agudas o en aquellos pacientes con disminución en la función renal (13).

Otras rutas metabólicas menores para la detoxificación del cianuro incluyen la combinación del cianuro y la hidroxibalamina para formar la cianocobalamina o también conocida como vitamina B12, la cual es luego excretada a través de los riñones (9); la reacción de la cistina con cianuro para formar ácido 2-aminotiazolidín-4-carboxílico, el cual se elimina por la orina y constituye la vía por la cual se metaboliza el 20% del cianuro en el organismo; y la oxidación enzimática y no enzimática del cianuro a cianato que posteriormente es eliminado en forma de dióxido de carbono a través de los pulmones (9). En la Figura 1 encontramos las vías metabólicas encargadas de formar otros compuestos estables no tóxicos para metabolizar el cianuro.

Estos procesos metabólicos que ocurren en nuestro organismo tienen la capacidad para detoxificar una cantidad muy pequeña de cianuro, aproximadamente 0.017 mg/kg de peso de cianuro en un minuto en una persona (1,9,10). Algunas pequeñas cantidades de cianuro que no son sometidas a los procesos de detoxificación pueden ser excretadas sin metabolizarse a través de la respiración, la orina y el sudor. El cianuro no metabolizado posee un olor similar al de almendras amargas, el cual algunas veces se puede detectar en el aire exhalado o en el contenido gástrico de pacientes intoxicados con cianuro (1).

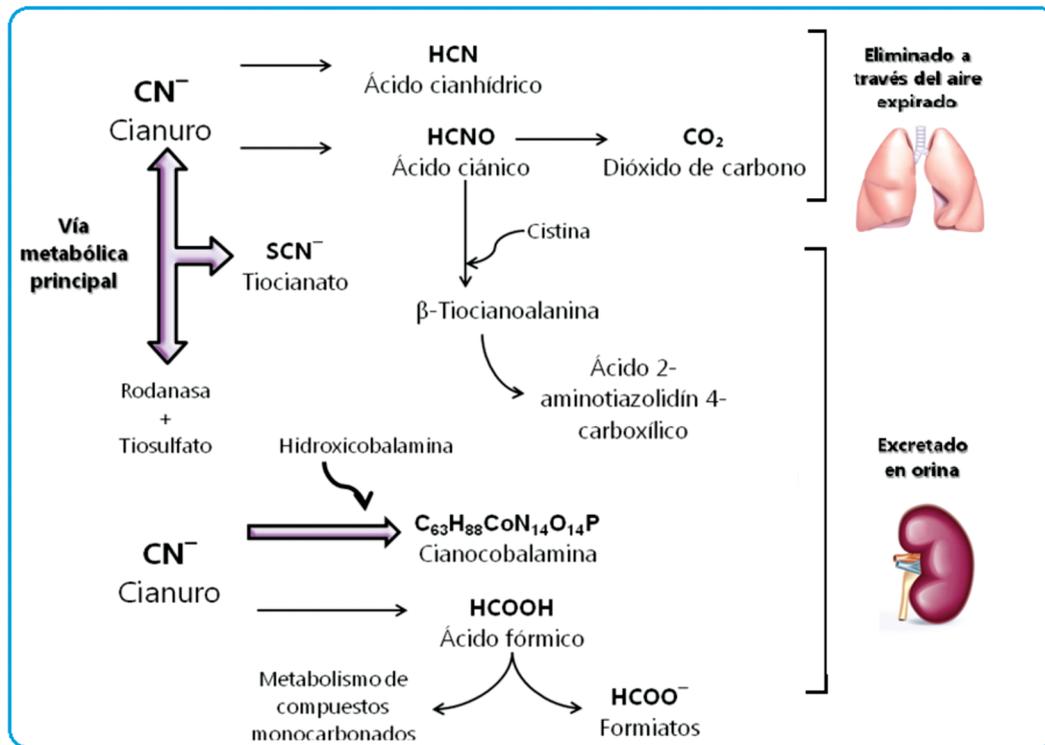


Figura 1. Vías endógenas para la detoxificación del cianuro. Modificada de Quiroga P, Olmos V. Revisión de la toxicocinética y la toxicodinamia del ácido cianhídrico y los cianuros. Acta Toxicol Argent. 2009; 17(1): 20-32.

Efectos metabólicos en la intoxicación por cianuro

El cianuro inhibe el crecimiento celular formando complejos estables con enzimas específicas o con sus sustratos. Se conocen tres mecanismos básicos inhibitorios: a) Reacción con ceto-compuestos dando como resultado una cianhidrina, b) reacción con intermedios de base de Schiff para formar derivados de nitrilos muy estables, y c) quelación de metales di y trivalentes de metaloenzimas (8).

Cuando ocurre la intoxicación con cianuro, el mecanismo principal que lleva a la disfunción celular es la interrupción de la actividad de las metaloenzimas, las cuales son enzimas que necesitan de iones metálicos como cofactores para catalizar diferentes reacciones químicas (8,22). Los iones metálicos como cofactores sirven para la orientación correcta del sustrato o para la unión y estabilización de cargas intermedias que surjan durante la reacción, al igual que para la catálisis de reacciones redox (23). Algunos ejemplos de metaloenzimas que tienen un importante valor en la fisiología humana y

que son blanco del cianuro son: catalasa, ácido ascórbico oxidasa, peroxidasa, tirosinasa, fosfatasa, xantino oxidasa, succínico deshidrogenasa, superóxido dismutasa, carboxilasa vitamina K dependiente y la anhidrasa carbónica. Al igual que las metaloenzimas, las hemoproteínas (como la hemoglobina) y la hidroxicobalamina también se ven afectadas por la acción de cianuro debido a que éstas se encuentran conformadas por un grupo hemo que contiene un ión metálico, el hierro y el cobalto, respectivamente (23).

Pero, la acción más importante desde el punto de vista toxicológico es la unión a la citocromo c oxidasa (11,20). El principal efecto del cianuro es la alteración de la fosforilación oxidativa, el proceso donde el oxígeno es utilizado para la producción de energía en forma de ATP (1,4,8,13,23,24), gracias a una serie de transportadores de electrones que forman la cadena respiratoria (24). La cadena respiratoria está constituida por cuatro complejos proteicos principales, los cuales se ubican en la membrana interna mitocondrial y funcionan en cadena tomando electrones del NADH y el FADH2 para entregarlos de forma sucesiva a cada componente (25).

El complejo I o NADH deshidrogenasa acepta electrones del NADH y los cede a la ubiquinona o coenzima Q, la cual se reduce al recibir electrones de complejo I o del FADH₂ a través del complejo II o succinato deshidrogenasa.

La ubiquinona se oxida nuevamente al pasar los electrones al complejo III o citocromo b-, que luego transfiere los electrones al citocromo c, el cual es un compuesto hidrosoluble y que en última instancia transporta los electrones al último complejo conocido como citocromo oxidasa o complejo IV (27).

El complejo enzimático final de la cadena respiratoria, la citocromo oxidasa, es un dímero formado por monómeros de 13 subunidades proteicas. El complejo está formado por dos grupos hemo, el citocromo a y el citocromo a₃, junto con dos centros de cobre (CuA y CuB). La asociación entre el citocromo a₃ y el CuB forman un centro binuclear en el que se lleva a cabo la formación de agua a partir del oxígeno molecular (25,26).

El acople entre el transporte de electrones y la síntesis de ATP en la cadena respiratoria se conoce como fosforilación oxidativa. Para que ésta se lleve a cabo se necesita de la ATP sintetasa, la cual consta de una base () localizada en la cara interna de la membrana interna mitocondrial y una porción catalítica () en la matriz, que cuando se alcanza el nivel de energía suficiente para sintetizar una molécula de ATP, los protones retornan a través de al interior de la mitocondria y la energía liberada es aprovechada por la porción para fosforilar ADP y producir ATP (27).

El centro binuclear hemo de la citocromo oxidasa puede encontrarse en tres estados: reducido, oxidado o parcialmente reducido. Se sabe que el oxígeno sólo puede unirse a la enzima en el estado totalmente reducido (), y que el cianuro puede unirse al centro binuclear en los tres estados, con una mayor afinidad por la enzima en estado parcialmente reducido () (9,20). El cianuro se une de manera reversible a la enzima con una estequiometría 1:1, lo que conlleva a que la citocromo oxidasa sea incapaz de catalizar la transferencia de electrones desde el citocromo c reducido hacia el oxígeno (1,8,13,24). Es así como se altera la utilización del oxígeno y se reduce el metabolismo aeróbico (10,11,13,17,22).

Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por cianuro

El tiempo entre la exposición al tóxico y aparición de los síntomas y signos se encuentra en relación directa con el tipo de compuesto implicado, la vía de ingreso al cuerpo y la dosis (9,11,17). La absorción vía digestiva de las sales de cianuro es más lenta en comparación con la inhalación de ácido cianhídrico, aunque la distribución del cianuro absorbido por cualquier vía es rápida en todos los tejidos, llevándose a cabo de minutos a horas (9,10).

Las manifestaciones clínicas producto de la intoxicación por cianuro no son específicas y su presentación puede conducirnos a pensar en otras patologías si no realizamos una historia clínica adecuada (19,20). Entre las manifestaciones tempranas encontramos hipertensión y taquicardia transitoria, palpitaciones, diaforesis, hiperventilación sin cianosis, piel color cereza, cefalea, náuseas, midriasis y ansiedad, principalmente (1,3,11,13,24,28). El paciente puede evolucionar en cuestión de horas hacia estados de estupor o coma, presentar convulsiones, shock y paro cardiorrespiratorio, aunque antes de que se presente alguno de estos desenlaces, se puede observar disminución en el estado de consciencia, parálisis, hipoventilación y apnea (3,13,28). Es importante reconocer rastros de hollín en boca y nariz de víctimas de incendios en quienes se presentan cualquiera de las manifestaciones antes mencionadas, ya que la probabilidad de una intoxicación por cianuro es muy alta (17,20).

Ante la duda, y luego de analizar minuciosamente la historia clínica y las manifestaciones del paciente, algunos resultados en las pruebas de laboratorio nos pueden orientar hacia una posible intoxicación aguda por cianuro, cómo lo es la presencia de acidosis metabólica con anión gap (que se conoce como la diferencia de aniones y cationes medidos en el plasma) elevado, niveles de lactato sérico mayores a 8 mmol/L y una diferencia arteriovenosa en la saturación de oxígeno menor a 10% (3,9,19,20,24). Estos parámetros son producto de la alteración en la extracción del oxígeno desde la sangre arterial y del metabolismo anaerobio que se lleva a cabo en las células afectadas por el cianuro (1,13), y a diferencia de los niveles de cianuro séricos, donde el resultado de la prueba puede tardar varios días, estos son de fácil y rápida identificación en una muestra de gases arteriales tomada muchas veces de rutina en los servicios de urgencias (3,17,20).

Manejo de la intoxicación aguda por cianuro

El manejo de una víctima de intoxicación por cianuro inicia en el escenario prehospitalario, removiendo a la víctima de la fuente de cianuro, aplicando las medidas de descontaminación y brindándole los primeros auxilios (11,19,22). El personal de salud debe evitar el contacto con ropa y otras superficies que probablemente se encuentren contaminadas con cianuro y, en caso de ingestión, no se debe inducir el vómito, y se debe implementar carbón activado si se encuentra disponible, siempre y cuando la víctima se encuentre alerta (11,22,28).

Las medidas de apoyo se encaminan a mantener una vía aérea permeable, con una adecuada ventilación y circulación (11,19,28), evitando conductas que conlleven riesgos para el personal que atiende a la víctima, como dar respiración boca-boca a víctimas con dificultades para mantener una correcta ventilación (28). A todo paciente se debe administrar oxígeno suplementario al 100% lo más pronto posible ya que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la intoxicación por cianuro (9,11,13,22,28).

Luego de las medidas de apoyo básicas se debe administrar el antídoto lo más pronto posible (11,19,28). El antídoto ideal para tratar una intoxicación por cianuro debe contar con algunas características, como lo es una fácil administración y un rápido inicio de acción; no interferir con el transporte o utilización del oxígeno por parte de las células; debe ser seguro para utilizarse en cualquier escenario (prehospitalario y hospitalario) y en el contexto de múltiples intoxicaciones simultáneas (29).

Los tipos de antídotos que encontramos actualmente se basan en tres principios diferentes (15): a) Formadores de metahemoglobina, como el nitrito de sodio, nitrito de amilo y el dimetil aminofenol, que oxidan el hierro ferroso (Fe²⁺) de la hemoglobina para promover la unión de la metahemoglobina resultante con el cianuro y formar cianometahemoglobina; b) Agentes de unión directa, como el dicobalto edetato y la hidroxocobalamina; c) Donantes de grupos sulfuro, como el tiosulfato de sodio (15).

La hidroxocobalamina es el más estudiado de los antídotos contra el cianuro. Al unirse una molécula de hidroxocobalamina con una molécula de cianuro se forma un compuesto no tóxico conocido como cianocobalamina o vitamina B12, que es excretado por la

orina (6,15,30,31). La dosis requerida para que éste antídoto ejerza su acción es bien tolerada, sin desencadenar serios efectos adversos en el individuo afectado, aunque es posible observar una coloración rosada en la piel y mucosas de los pacientes, al igual que una orina oscura hasta tres días luego de la infusión del antídoto, como consecuencia del color rojo de la molécula de hidroxocobalamina (30). Debido a esto, también se ha descrito interferencia transitoria en valores de pruebas de laboratorio colorimétricas, como glucosa sérica, creatinina y bilirrubina, y en la cooximetría (prueba que detecta la pérdida de la capacidad de la oxigenación de la hemoglobina) para determinar los niveles de carboxihemoglobina, metahemoglobina y oxihemoglobina (30,31,32). La administración de hidroxocobalamina se asocia con mejoría en la estabilidad hemodinámica, mayor supervivencia de pacientes víctimas de incendios en espacios cerrados y no altera la oxigenación tisular ni las funciones hepática ni renal (30). Por todo lo anterior, la hidroxocobalamina es un antídoto eficaz, seguro y con alta tolerabilidad para el tratamiento de la intoxicación por cianuro siempre que sea utilizado de manera cuidadosa y teniendo en cuenta las posibles interferencias con los métodos para monitorizar al paciente (5,13,18,29).

En cuanto a los demás antídotos disponibles, vemos que estos no cuentan con las mismas características de la hidroxocobalamina en cuanto a seguridad, lo que es una importante desventaja a la hora de decidir el antídoto contra el cianuro (29). La metahemoglobinemia inducida por algunos agentes es impredecible y puede llegar a niveles elevados que pueden alterar el transporte de oxígeno en la sangre, lo que es fatal en pacientes intoxicados con monóxido de carbono producto de la inhalación de humo durante un incendio (20,22,28). La metahemoglobinemia debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo paciente cianótico, y se manifiesta como cianosis de piel y mucosas (mejillas, orejas, labios, fosas nasales, uñas), cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa y hasta convulsiones. Los nitritos causan vasodilatación excesiva, empeorando el estado de shock en el que puede encontrarse el paciente durante una intoxicación por cianuro (5,18,29). El dicobalto edetato se asocia con serios efectos tóxicos en el organismo, que son mayores si el paciente no cursa con una intoxicación aguda por cianuro, debido a que los iones de cobalto libres pueden desencadenar reacciones anafilácticas, arritmias cardíacas y distrés respiratorio (5,29). Se ha podido comprobar la seguridad del tiosulfato de sodio al utilizarse como antídoto, con la desventaja de su inicio de acción lento que hace necesaria su administración conjunta con otro tipo diferente de antídoto (4,9,22,29).

Estudios recientes en modelos animales intentan demostrar la eficacia de la cobinamida, precursor en la biosíntesis de cobalamina, en el tratamiento de la intoxicación aguda por cianuro (6,15). Los resultados indican que cada molécula de cobinamida es capaz de quelar dos moléculas de cianuro con una mayor afinidad en comparación con la hidroxicobalamina (6,15). Estos avances nos permitirán en un futuro optimizar la atención terapéutica durante el tratamiento de la intoxicación por cianuro.

Conclusiones

En condiciones normales, la citocromooxidasa tiene papel primordial en la utilización del oxígeno por la célula. Su inhibición conlleva interrupción de la respiración celular que deriva en hipoxia citotóxica y, precisamente el cianuro es tóxico para el organismo debido a que se une al ión férrico de la citocromo oxidasa en la mitocondria interrumpe el uso del oxígeno por la célula, condicionando que la saturación de O₂ en la sangre venosa y arterial sea igual. Así, el intoxicado muere por hipoxia, pero ahogado en un mar de oxígeno al que no puede utilizar; el color rojo brillante de la sangre venosa evidencia esa incapacidad.

En el cuadro clínico de exposición a cianuros no hay nada patognómico, pero el antecedente de exposición, la aparición temprana y progresiva de síntomas y signos de hipoxia, agitación, convulsiones, confusión, cefalea, tendencia al sueño o coma deciden el diagnóstico. Sólo el 40% de los casos de liberación de cianuro se puede describir el olor a almendras amargas.

Cuando es ingerido, se presentan trastornos gastrointestinales, dolor abdominal, náuseas y vómito. Si el ingreso es por inhalación, los síntomas son: taquipnea, pero luego bradipnea y bradicardia con hipotensión.

El cianuro de hidrógeno y los compuestos cianúricos son venenos muy activos sobre el sistema nervioso central, el más sensible del organismo a la falta de oxígeno.

La intoxicación por cianuro es una entidad rápida, progresiva y fulminante por lo que debemos diagnosticar oportunamente a los pacientes. Las manifestaciones clínicas y hallazgos en las pruebas de laboratorio se fundamentan en la acción del cianuro a nivel molecular donde inhibe la actividad de múltiples enzimas de importancia en el metabolismo aerobio de las células.

Complejo enzimático	Masa (Kd)	Subunidades	Grupo prostático
NADH deshidrogenasa	880	>35	FMN Fe-S
Succinato deshidrogenasa	140	4	FAD Fe-S Citocromo b ₅₆₀
Citocromo b-c ₁	250	11	Hemo b _H Hemo b _L Hemo c ₁ Hemo Fe-S
Citocromo oxidasa	160	13	Hemo a Hemo a ₃ Cu _A y Cu _B

Tabla 1. Componentes de la cadena respiratoria. Modificada de ALBERTS, B; BRAY, D; HOPKIN, K; JOHNSON, A; LEWIS, J; RAFF, M; ROBERTS, K; WALTER, P. 2006. *Introducción a la biología celular. 2 ed. Buenos aires, Editorial Médica Panamericana. 466-477.*

Referencias

- Nelson L. Acute Cyanide Toxicity: Mechanisms and Manifestations. *J Emerg Nurs* 2006; 32:8-11.
- Jian Ma, Purnendu K. Dasgupta. Recent developments in cyanide detection: A review. *Anal Chim Acta* 2010; 673(2): 117-125.
- Matsuoka Y, Yasuda M, Hashizume M. Lung injury and renal failure caused by potassium cyanide poisoning. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: bcr04.2009.1768.
- Hall A, Dart R, Bogdan G. Sodium Thiosulfate or Hydroxocobalamin for the Empiric Treatment of Cyanide Poisoning. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(6): 806-813.
- Rodgers G, Condurache C. Antidotes and Treatments for Chemical Warfare/ Terrorism Agents: An Evidence-Based Review. *Clinical pharmacology & Therapeutics* 2010; 88(3): 318-327.
- Broderick K et al. Cyanide Detoxification by the Cobalamin Precursor Cobinamide. *Experimental Biology and Medicine* 2006; 231:641-649.
- http://www.atsdr.cdc.gov/es/HAC/es_gls_npl.html
- Cipollone R, Ascenzi P, Tomao P, Imperi F, Visca P. Enzymatic Detoxification of Cyanide: Clues from *Pseudomonas aeruginosa* Rhodanese. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2008; 15:199-211.
- Quiroga P, Olmos V. Revisión de la toxicocinética y la toxicodinamia del ácido cianhídrico y los cianuros. *Acta Toxicol Argent.* 2009; 17(1): 20-32.
- World Health Organization (WHO). (2004). Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document; 61.
- Geller R, Barthold C, Sainers J, Hall A. Pediatric Cyanide Poisoning: Causes, Manifestations, Management, and Unmet Needs. *Pediatrics* 2006; 118: 2146-58.
- Akyildiz BN, Kurtoglu S, Kondolot M, Tunc A. Cyanide poisoning caused by ingestion of apricot seeds. *Ann Trop Paediatr.* 2010; 30(1):39-43.
- Hamel J. A Review of Acute Cyanide Poisoning With a Treatment Update. *Critical Care Nurse.* 2011; 31(1):72-82.

EL CIANURO Y SUS EFECTOS METABÓLICOS

14. Cummings T. The treatment of cyanide poisoning. *Occupational Medicine* 2004; 54:82-85.
15. Brenner M, Mahon S. Comparison of cobinamide to hydroxocobalamin in reversing cyanide physiologic effects in rabbits using diffuse optical spectroscopy monitoring. *Journal of Biomedical Optics* 2010; 15(1): 1-8.
16. Bronstein, Alvin C., Spyker, Daniel A., Cantilena JR, Louis R., Green, Jody L., Rumack, Barry H and Giffin, Sandra L. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clinical Toxicology* 2010; 48: 979-1178.
17. Leybell I et al. Cyanide Toxicity. *The Medscape Journal of Medicine* 2011 [en línea]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/814287-overview>.
18. Barillo D. Diagnosis and Treatment of Cyanide Toxicity. *Journal of Burn Care & Research* 2009; 30(1): 148-152.
19. Borron S. Recognition and Treatment of Acute Cyanide Poisoning. *J Emerg Nurs* 2006; 32:12-18.
20. Lawson-Smith, Jansen E, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation - a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2011; 19:14.
21. Accidentes químicos: aspectos relativos a la salud. Guía para la preparación y respuesta / OCDE, PNUMA-CAP/IMA, OMS-ECEH - Washington, D.C.: OPS, c1998 140.
22. Baud F. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. *Human & Experimental Toxicology* 2007; 26:1 91-201.
23. MULLER-ESTERL, W. 2008. *Bioquímica; fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. 1 ed. Barcelona, Editorial Reverté. 155-158.
24. Beasley D, Glass W. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occup. Med.* 1998; 48: 427-431.
25. HILL, R; WYSE, G; ANDERSON, M. 2006. *Fisiología animal*. 1 ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana. 176-181.
26. ALBERTS, B; BRAY, D; HOPKIN, K; JOHNSON, A; LEWIS, J; RAFF, M; ROBERTS, K; WALTER, P. 2006. *Introducción a la biología celular*. 2 ed. Buenos aires, Editorial Médica Panamericana. 466-477.
27. DEVLIN, T. 2004. *Bioquímica; libro de texto con aplicaciones clínicas*. 4 ed. Barcelona, Editorial Reverté. 564-584.
28. Koschel M. Management of the Cyanide-Poisoned Patient. *J Emerg Nurs* 2006; 32:19-26.
29. Hall A, Sainers J, Baud F. Which cyanide antidote?. *Critical Reviews in Toxicology* 2009; 39(7): 541-552.
30. Borron S et al. Prospective Study of Hydroxocobalamin for Acute Cyanide Poisoning in Smoke Inhalation. *Annals Ann Emerg Med.* 2007; 49(6): 794-801.
31. Borron S et al. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 551-558.
32. Lee J, Mukai D, Kreuter K, et al. Potential interference by hydroxocobalamin on co-oximetry hemoglobin measurements during cyanide and smoke inhalation treatments. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(6):802-805.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA “TARGA” PARA LA INFECCIÓN POR VIH: OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

LAURA B. GÓMEZ¹, DAVID LA ROTTA², NÉSTOR CAICEDO³, DANIEL MARÍN⁴, MARÍA ESPERANZA AVELLA⁵,
CLAUDIA PATRICIA CORDERO⁶

Resumen

La terapia TARGA contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene por objetivo disminuir la carga viral e impedir la evolución clínica de esta enfermedad, lo que permite aumentar la expectativa de vida de los pacientes diagnosticados y tratados de manera temprana y oportuna. El uso crónico de la terapia TARGA, así como factores fisiopatológicos de la infección por VIH han sido identificados como agentes causales del desarrollo de osteopenia y osteoporosis. En esta revisión se presentan los mecanismos y factores de riesgo por los cuales los pacientes desarrollan las patologías mencionadas junto con su diagnóstico y tratamiento; con el objetivo de facilitar su identificación, efectos adversos de la terapia TARGA, prevenir la aparición y la evolución de los mismos y definir la necesidad de realizar cambios en la terapia antirretroviral e iniciar un tratamiento oportuno y temprano de las afecciones a nivel óseo.

Palabras clave: VIH, terapia TARGA, osteopenia, osteoporosis.

ADVERSE EFFECTS OF “TARGA” THERAPY FOR HIV INFECTION: OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS

Abstract

The reduction of the viral load and prevention of the clinical evolution of the infection are the main objectives of HAART therapy against human immunodeficiency virus (HIV); which allows the increase in life expectancy of the diagnosed patients who are treated in an early and opportune stage. Chronical use of this therapy as well as pathophysiological aspects of the HIV infection have been identified as causative factors for the development of osteopenia and osteoporosis. In the present review we present the mechanisms and risk factors associated with the development of cited diseases as well as their diagnosis and treatment, to give the clues for the identification of patients suffering these pathologies as secondary effects of the HAART therapy, prevention of the appearance and evolution of these processes and establishing the need to include changes in the antiretroviral therapy and start an opportune treatment for bone affections.

Key words: HIV, HAART, osteopenia, osteoporosis.

¹ Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

² Estudiante X semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

³ Estudiante VIII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

⁴ Estudiante VII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

⁵ Docente de Farmacología, MD, DrSc Farmacéuticas (C), Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

⁶ Docente de Farmacología, Q.F., DrSc Farmacéuticas, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

* U0400894@unimilitar.edu.co

Introducción

En 1996 se introdujo el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con el objetivo de reducir la carga viral a niveles indetectables durante el mayor tiempo posible, bajo la premisa de que la viremia plasmática es el indicador más sensible de la progresión de esta enfermedad¹; a partir de la introducción de la terapia TARGA, esta enfermedad se describe como un proceso crónico con alto impacto en la salud pública.

El empleo de la terapia combinada TARGA permite alcanzar el objetivo de reducir la carga viral, pero lleva asociados efectos adversos de alta incidencia que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Uno de estos efectos es la osteoporosis que se presenta en un alto porcentaje de los pacientes que reciben la terapia TARGA y que generalmente lleva a fracturas.

En el presente trabajo se enseña la revisión de los aspectos fisiopatológicos de la osteopenia y osteoporosis asociadas al empleo de la terapia TARGA con el objetivo de brindar herramientas que nos permitan identificar de manera oportuna la aparición y la evolución de los mencionados efectos adversos de la terapia y conocer la fisiopatología para iniciar un tratamiento pertinente y temprano.

Fisiopatología de la osteoporosis en el tratamiento del HIV

La osteopenia y la osteoporosis son dos condiciones fisiopatológicas que comprometen el hueso, la primera precede a la segunda siendo esta última una condición sistémica mucho más grave. La osteoporosis es una enfermedad generalizada que afecta el sistema óseo, caracterizada por la pérdida de la masa ósea y la alteración en la micro arquitectura del hueso, lo que predispone y vuelve susceptible a presentar fracturas patológicas por su debilitamiento². Las fracturas más comunes en esta patología son la de columna vertebral, carpo y/o cadera. La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es común en pacientes con VIH. Un metaanálisis realizado de 12 estudios transversales mostró que el 67% de pacientes con VIH que habían recibido terapia TARGA presentaban osteopenia u osteoporosis³, lo que sugiere que una DMO baja es una de las complicaciones metabólicas más frecuentemente asociadas a la terapia antirretroviral; fumar y el hipogonadismo complican aún más el estado óseo de estos pacientes².

Estudios transversales realizados en pacientes con VIH seropositivos muestran que la tasa de prevalencia de

osteopenia se encuentra entre el 20 y 50%⁴ y la de osteoporosis oscila entre el 2 y 20%⁵; estas tasas de prevalencia son tres veces mayores en comparación con los controles sin VIH⁶. La fisiopatología de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con VIH aún no está clara, sin embargo los expertos atribuyen esta condición a dos factores principalmente: la alta tasa catabólica y la terapia antirretroviral.

La alta tasa catabólica de la infección por VIH es el primer factor que contribuye en la disminución de la DMO; los pacientes con enfermedad grave presentan un desbalance entre marcadores de la formación ósea Vs. marcadores de resorción ósea⁷ donde predominan los últimos, estos dos factores son determinantes de la DMO⁸; la malnutrición, masa magra y alteraciones endocrinas sistémicas son fuertes predictores de la misma, pues llevan a una reducción en la DMO⁷ y por ende a un mayor riesgo de fracturas.

Los osteoblastos son el objetivo principal del virus en el hueso, la acción directa del VIH sobre los osteoblastos primarios es aumentando la tasa de apoptosis mediada por el TNF- α , simultáneamente el gp120 disminuye los depósitos del calcio y la actividad de la fosfatasa alcalina contribuyendo una vez más al deterioro de la actividad de los osteoblastos y de la osteocalcina sérica. El VIH en las células mesenquimales de la médula ósea inhibe su diferenciación por la acción del TNF- α y la IL-1, reduciendo también su proliferación y supervivencia celular. Adicionalmente las proteínas gp120 y p55gag alteran la transcripción de factores que intervienen en la diferenciación y actividad de los osteoblastos; la gp120 particularmente induce la activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gamma (PPAR γ) los cuales inducen la diferenciación de los osteoblastos hacia adipositos⁴.

Altos niveles de gp120 se correlacionan con el aumento del ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL). En el proceso de osteoclastogénesis están involucradas células osteoblásticas inmaduras, las cuales expresan en su membrana el ligando RANK-L el cual se une al receptor RANK, este receptor se encuentra en la membrana de pre-osteoclastos, células B y T⁹. La unión del RANK con el RANK-L estimula la diferenciación de los osteoclastos, activa osteoclastos maduros y prolonga su vida al inhibir la apoptosis. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) una citoquina producida por células osteoblásticas, que se une al receptor C-FMS el cual se encuentra presente en precursores osteoclastóticos, favoreciendo la osteoclastogénesis; tanto el

RANK como el M-CSF favorecen la osteoclastogénesis, pero se considera al receptor RANK como la señal más poderosa en la inducción de este proceso¹⁰.

Las células osteoblásticas inmaduras que expresan en su membrana el RANK-L secretan osteoprotegerina (OPG "to protec bone")¹ también conocido como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF); su principal función a nivel óseo es la inhibición de la

maduración y activación de los osteoclastos. La OPG tiene alta afinidad por el RANK-L, y la unión entre OPG y RANK-L impide el acceso del RANK y por tanto altera la diferenciación y activación osteoclastica⁹.

Finalmente la sumatoria de todos los eventos mencionados anteriormente tiene un impacto concluyente en la DMO y el desarrollo de osteoporosis en el paciente VIH seropositivo (Figura 1).

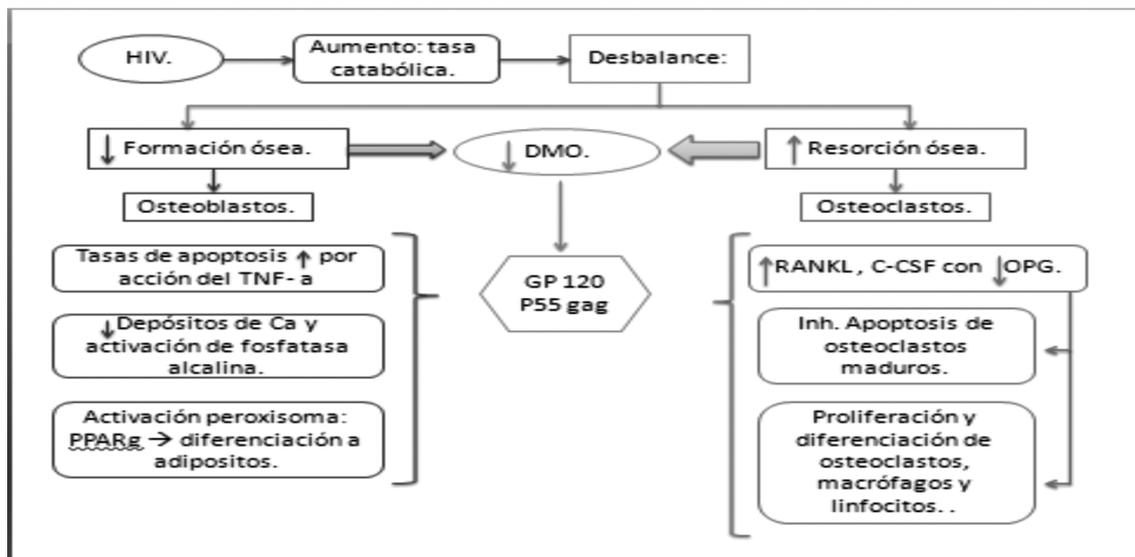


Figura 1. Fisiopatología de la osteopenia y osteoporosis en el VIH. Esquema desarrollado por los autores.

La terapia antirretroviral contra el VIH es el segundo factor que contribuye en la disminución de la DMO. La terapia TARGA se introdujo en 19961 y desde entonces ha sido útil para disminuir dramáticamente y de manera sostenida la mortalidad en pacientes infectados con VIH.

La terapia TARGA consiste en el empleo de combinaciones de fármacos antirretrovirales que actúan sobre diferentes dianas moleculares en el virus. Generalmente se emplea una combinación de inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa viral (NRTIs) con inhibidores no nucleosídicos de esta enzima (NNRTIs) más inhibidores de la enzima proteasa (PI)¹¹. Más recientemente se han incluido esquemas que incluyen el inhibidor de la integrasa: raltegravir¹².

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (NRTIs) imitan la estructura química de los sustratos que la enzima transcriptasa inversa del VIH emplea para la replicación del RNA viral¹². Cuando el

VIH utiliza un NRTI en vez de un nucleótido normal, se interrumpe la replicación del genoma y finalmente la producción de viriones. Los medicamentos comprendidos dentro de este grupo y aprobados para el tratamiento del VIH son: abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina².

Los NNRTI se ligan a la transcriptasa inversa en un sitio diferente a su sitio activo, causando un cambio conformacional en la enzima que lleva a la reducción de su actividad. Los medicamentos comprendidos dentro de este grupo y aprobados para el tratamiento del VIH son: nevirapina, etravirina, efavirenz y delavirdina².

Los inhibidores de la proteasa afectan la replicación del VIH bloqueando la acción de la enzima proteasa encargada de producir las proteínas funcionales a partir de una poliproteína cuya función es fundamental en las etapas finales del ciclo de replicación del virus; los inhibidores de la proteasa utilizados en

la terapia antirretroviral son amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir¹².

Inhibidores de la proteasa en la osteopenia y osteoporosis

Los inhibidores de la proteasa se han relacionado con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con VIH¹³. Estudios in-vitro realizados en cultivos de una línea celular de osteoclastos de ratón en presencia de concentraciones terapéuticas de inhibidores de la proteasa mostraron pérdida de la masa ósea³ debido a que inhiben la actividad de los osteoblastos y aumentan la actividad de los osteoclastos. Nelfinavir, indinavir, saquinavir y ritonavir, inhiben la degradación de la proteína de señalización RANKL y del receptor TRAF-6¹⁴ por mediadores del interferón gamma, aumentando la actividad de la fosfatasa ácida resistente al tartrato, que es un indicador bioquímico de la resorción ósea.

Las enzimas 1 α -hidroxilasa de Vitamina D, 25-hidroxilasa de Vitamina D y enzimas de la familia citocromo P450 están involucradas en los procesos de activación de la vitamina D. Los inhibidores de la proteasa son potentes inhibidores *in vivo* del CYP 3A4 humano¹³, medicamentos tales como el ritonavir, indinavir y el nelfinavir afectan de manera negativa la actividad de la 1 α -hidroxilasa principalmente y en menor proporción de la enzima 25-hidroxilasa reduciendo la producción

de 1,25-dihidroxitamina D³¹⁵, disminuyendo de esta manera los niveles séricos de la vitamina. Los bajos niveles de vitamina D traen consigo el desarrollo de osteomalacia¹⁶.

Estos medicamentos tienen un efecto importante a nivel génico sobre el metabolismo óseo¹⁷, la exposición del hueso a nelfinavir y ritonavir causa una desregulación de 21 genes, entre estos el gen de la proteína quimiotáctica (MCP)⁴ que lleva al aumento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias y desencadenando localmente la cascada inflamatoria la cual puede estar implicada en la desmineralización ósea. La exposición primaria a estos dos medicamentos mostró una disminución de los depósitos de calcio y en la actividad de la fosfatasa alcalina alterando el gen inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP)¹⁴ el cual es un mediador en la diferenciación de los osteoblastos (Figura 2).

La alteración osteoarticular que se ve favorecida con mayor frecuencia por la administración de la TARGA y ha sido asociada principalmente a los inhibidores de las proteasas es el síndrome del túnel carpiano, debido al depósito de material mixedematoso, con la consecuente compresión del nervio. Sin embargo, esta alteración puede atribuirse a la ocupación del paciente, obesidad, artritis reumatoide y otros trastornos metabólicos, por lo que su asociación aún es incierta¹⁸.

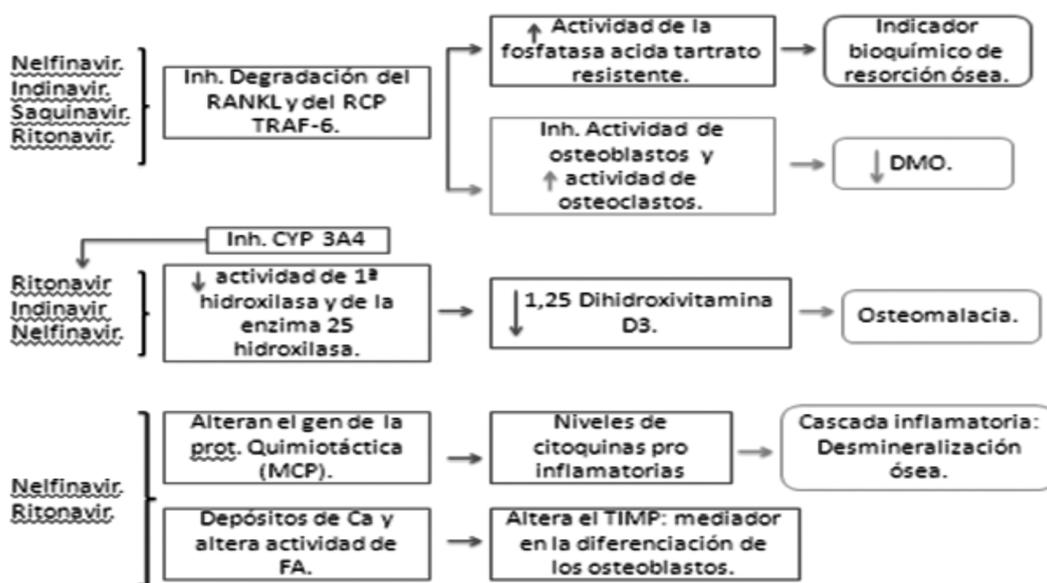


Figura 2. Inhibidores de la proteasa y VIH. Esquema desarrollado por los autores.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs)

Estudios realizados en pacientes cuyo régimen terapéutico incluía NRTIs⁷ mostraron que en los dos años posteriores al inicio del tratamiento hubo reducción significativa en las concentraciones minerales óseas secundaria al desarrollo de acidemia láctica¹⁹.

NRTIs como la zalcitabina, didadocina y estavudina son fuertes inhibidores de la enzima ADN polimerasa gamma que participa en la replicación del ADN mitocondrial. La inhibición de esta enzima causa disfunción y agotamiento mitocondrial²⁰, como consecuencia de esta toxicidad mitocondrial se desplaza el metabolismo del piruvato hacia el lactato disminuyendo la producción de energía y produciendo hiperlactemia aproximadamente en el 15 a 20%⁸ de los casos.

Un estudio realizado por Santos y Fuertes¹⁰ mostró que los antirretrovirales implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de la hiperlactemia fueron la estavudina en un 48,3% y la zidovudina con un 45% esta alteración metabólica lleva al desarrollo de acidosis láctica en el 0,4% de los casos y se presenta con mayor frecuencia en mujeres, obesos, pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC). Se encontró que la asociación de estavudina con didadocina¹⁰ se relaciona con altos niveles de lactato y baja DMO por pérdida de calcio y de hidroxiapatita por parte del hueso hacia la sangre con el objetivo de actuar como buffer en el proceso de acidosis. El impacto en la pérdida de estos minerales se ve representado en el hueso trabecular el cual está presente en un porcentaje importante en las vértebras.

Durante el desarrollo de estudios de cohorte⁴ se observó que los NRTIs causan nefrotoxicidad dosis dependiente, este efecto adverso tiene estrecha relación con el desarrollo de la osteopenia y osteoporosis ya que la disfunción tubular afecta la homeostasis del fosfato y disminuye la fracción de filtración glomerular, dicha disminución afecta la función de la enzima alfa-1-hidroxilasa, implicada en el metabolismo de la vitamina D; finalmente el déficit de esta vitamina y la hipofosfatemia pueden llevar al desarrollo de osteomalacia. Cabe resaltar que estos hallazgos no fueron encontrados en todas las cohortes estudiadas.

Diagnóstico

Conducta ante la sospecha de osteoporosis:

El diagnóstico de la osteoporosis se realiza mediante el uso de pruebas de densidad mineral ósea³, en la actualidad existe una amplia gama de estos estudios: pruebas centrales, las cuales miden la densidad mineral ósea en la cadera, la muñeca, la columna y en el cuerpo entero; y las pruebas periféricas, las cuales miden la densidad mineral ósea en el dedo, mano, antebrazo, talón, o en el hueso tibial de la pierna.

El examen de elección para valorar la densidad mineral ósea es la DEXA³ (Dual energy X-ray absorptiometry), este examen es el más sencillo, el más utilizado y es un buen predictor del riesgo de fracturas de cadera, columna vertebral y carpo⁴, también puede utilizarse en el seguimiento del tratamiento de los pacientes a quienes se les ha diagnosticado osteopenia u osteoporosis y de esta manera realizar modificaciones al manejo instaurado con el objetivo de realizar un adecuado control de estas patologías. En la actualidad aun no existen guías que orienten el diagnóstico de osteoporosis en personas VIH positivas, algunos expertos recomiendan que todas las personas VIH seropositivas deben realizarse una prueba de DMO de rutina con el fin de realizar diagnósticos y manejos oportunos²¹.

Tratamiento

En la actualidad el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis en pacientes VIH seropositivos se caracteriza por ser integral. Se enfoca en la modificación de factores de riesgo tales como el cigarrillo y el peso²; el empleo de suplementos nutricionales con calcio y vitamina D, y el uso de medicamentos como los bifosfonatos son las principales terapias que se utilizan en el cuidado de estos pacientes²².

La prevención es el mejor tratamiento que se le puede dar a un paciente con HIV³, por este motivo actualmente los esfuerzos médicos se concentran en gran parte en la prevención de la osteoporosis; las medidas básicas que se deben tener en cuenta en este tema son: una alimentación adecuada con una ingesta regular de suplementos de vitamina D y calcio, disminuir o dejar el hábito de fumar y tomar bebidas alcohólicas y finalmente incentivar al paciente a realizar ejercicio físico regularmente con el propósito de incrementar la remodelación ósea²³.

Es recomendable que los pacientes VIH seropositivos asistan a consultas médicas con regularidad con la finalidad de evaluar su estado general y óseo, para hacer los ajustes pertinentes en la dieta del paciente y considerar si es oportuno proporcionar suplementos de vitamina D y calcio con el propósito de mantener la densidad mineral ósea, especialmente en pacientes de alto riesgo⁷; que son aquellos que emplean inhibidores de la proteasa y el tenofovir⁵, que han sido asociados con una disminución de la densidad ósea y con alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfato que inhiben la reabsorción ósea mediante la unión a los cristales de hidroxiapatita⁷. Los bifosfonatos se han usado en pacientes infectados por VIH, siendo el alendronato y el zolendronato⁸ los más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes.

El alendronato particularmente aumenta la densidad ósea⁷ tanto de la columna lumbar como la cadera y disminuye la incidencia de fracturas osteoporóticas debido a que este medicamento disminuye la supervivencia³ y la función de osteoclastos, por ende es un potente inhibidor de la resorción ósea. Estos hallazgos fueron reproducidos en el ensayo clínico ACTG A5163⁸, el estudio más grande realizado con el objetivo de evaluar el uso del alendronato en pacientes infectados con el VIH. Después de la administración de 70 mg de este medicamento durante un año se informó un aumento significativo del 58,9% en la DMO de columna vertebral, sin embargo, se han mostrado resultados contradictorios sobre cambios en la DMO en otros huesos, se cree que esto ocurre porque el hueso trabecular, que está presente en un alto porcentaje en vertebras, tiene un incremento⁸ aún más rápido de DMO, también cabe resaltar que en este tipo de hueso es en el que ocurre mayor de resorción ósea. Adicionalmente se encontró que la terapia combinada de alendronato y suplementos nutricionales de vitamina D y calcio incrementó la densidad mineral ósea de la columna lumbar en un 5,8% a las 48 semanas del inicio del tratamiento en contraste con un aumento de la densidad mineral ósea de 1,3% en el mismo tiempo con la administración solo de vitamina D y calcio⁸.

La administración durante un año de zolendronato por vía intravenosa⁷ ha mostrado evidencia a favor en el tratamiento de osteopenia y osteoporosis en hombres VIH seropositivos. Este medicamento fue administrado en pacientes infectados con este virus semanalmente durante un año mostrando seguridad y eficacia en el

aumento de la DMO de columna lumbar y cadera en comparación con la administración única de suplementos alimenticios de vitamina D y calcio.

Uno de los inconvenientes más comunes que se presentan con la administración de bifosfonatos es la intolerancia gastrointestinal⁷ lo cual afecta la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Es importante tener en cuenta a la hora de administrar bifosfonatos que las personas con VIH son pacientes poli medicados debido a su condición médica.

Medir los marcadores de resorción ósea se considera útil en el seguimiento de la respuesta del tratamiento. En el estudio de McComsey y cols¹⁶, estos marcadores fueron medidos entre 3 a 6 meses después de iniciar la terapia con bifosfonatos en pacientes con osteoporosis u osteopenia encontrando una disminución entre el 30% y el 70% de los mismos.

Otras terapias utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis se enfocan en el ligando RANKL y su receptor RANK³, pues, como se mencionó anteriormente, estos son cruciales para la diferenciación y activación de osteoclastos. El Denosumab³ es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que ha sido utilizado en mujeres post menopáusicas mostrando un incremento en la DMO de la columna lumbar y de la cadera, adicionalmente se evidencio una disminución en los niveles de la fosfatasa alcalina. Otros medicamentos como el raloxifeno y osteoprotegerina, interrumpen la interacción RANK-RANKL demostrando efectos inhibitorios profundos sobre la resorción ósea⁴.

La terapia hormonal actualmente constituye parte fundamental en el tratamiento de la osteoporosis, la calcitonina, los estrógenos, la testosterona, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos como raloxifeno y los medicamentos para la formación ósea como el teriparatide están aprobados en mujeres post menopáusicas y en algunos hombres, sin embargo no se considera segura su administración en pacientes VIH positivos ya que existen pocos estudios en este tipo de pacientes²⁴.

Conclusión

Tanto el efecto directo del VIH como la terapia TARGA se han asociado con la disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes VIH seropositivos, favorecida por el aumento de la tasa catabólica y el desbalance entre los marcadores de la formación y resorción ósea;

la incidencia de la osteopenia y la osteoporosis es elevada en esta población por lo cual se recomienda realizar control de factores de riesgo y seguimiento continuo con el fin de brindar las herramientas adecuadas y procurando estilos de vida adecuados para prevenir el desarrollo de esta patología. La sospecha clínica y el diagnóstico oportuno de la osteoporosis es fundamental en el curso de la misma, por consiguiente se recomienda realizar de manera rutinaria un test de tamizaje como la DEXA en las poblaciones que se identifiquen con conductas y factores de riesgo, con el fin de brindar un tratamiento oportuno y de esta manera favorecer una adecuada calidad de vida en estos pacientes.

Referencias

- Jhan J, Saldaña G, Purizaca C, Carreño J, Malqui H, La Chira A, et al. Reacciones Adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad Inicial en el Hospital Santa Rosa-Piura. *CIMEL*. 2009; 14(1):21-25.
- Olmos JM, González JM. Osteoporosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2007; 8:154-64.
- Carson JS, Bostrom MPG. HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *Curr Opin Orthop*. 2006; 17(5):456-461.
- Borderi M, Gibellini D, Vescini F, Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*. 2009; 23(11):1297-1310.
- Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*. 2010 May 15; 24(8):1127-34.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20(17):2165-2174.
- Huang J, Meixner L, Fernandez S, McCutchan J. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS*. 2009; 23(1):51-57.
- Guaraldi G, Orlando G, Madeddu G, Vescini F, Ventura P, Camostrini S, et al. Alendronate Reduces Bone Resorption in HIV Associated Osteopenia/Osteoporosis. *HIV Clin Trials*. 2004; 5(5):269-277.
- Ferrer-Cañabate J, Tovar I, Martínez P. Osteoprotégerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? *An Med Interna*. 2002 Aug; 19(8):385-88.
- Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. *Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento*. *An Med Interna*. 2006 Jul; 23(7):338-44.
- Santos Corraliza E, Fuertes Martín A. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2011; 1-167.
- Fundación para investigación y desarrollo de la salud y la seguridad social. Guía para el manejo del VIH/SIDA basada en la evidencia COLOMBIA. Bogotá, 2005.
- Lasso MB, González GV, Pérez JG, Noriega LR, Malebran AR. Osteoporosis associated in HIV infected patient case report and review. *Rev Chil Infect*. 2003; vol. 20: 253-256.
- Chew NS, Doran PP, Powderly WG. Osteopenia and osteoporosis in HIV: pathogenesis and treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007 Jul; 2(4):318-23.
- Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS*. 2001 Jul 6; 15(10):1275-80.
- McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Smith BA, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS*. 2007; 21(18):2473-82.
- Lubomirov R, Colombo S, Lulio JD, Ledergerber B, Martinez R, Cavassini M, et al. Association of Pharmacogenetic Markers with Premature Discontinuation of First-line Anti-HIV Therapy: An Observational Cohort Study. *J Infect Dis*. 2011 Jan 15; 203(2):246-57. Lima AL, Zumiotti AV, Camanho GL, Benegas E, dos Santos AL, D'Elia CO, et al. Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 2007 Aug; 11(4):426-9.
- Pana G, Yanga Z, Ballinger S, McDonald J. Pathogenesis of Osteopenia/Osteoporosis Induced by Highly Active Antiretroviral Therapy for AIDS. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Apr; 1068:297-308.
- Roca B. Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. *An Med Interna*. 2003 Nov; 20(11):585-93.
- Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15; 29(5):450-4.
- Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004 Jan 20; 170(2):229-38.
- Thomas J, Doherty SM. HIV infection--a risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jul 1; 33(3):281-91.
- AIDS MEDS your ultimate guide to HIV care. New York. Horn T. 2005. Disponible en: http://www.aidsmeds.com/articles/Bones_7548.shtml.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO: EMERGENCIA OBSTÉTRICA DEVASTADORA

MARÍA FERNANDA ARBELÁEZ CARREÑO¹, LORENA FRANCO GIRALDO¹, LAURA MERCEDES LINARES GUEVARA¹,
JAIRO DE LA CRUZ SEGURA²

Resumen

La embolia de líquido amniótico (ELA) es una entidad obstétrica rara que compromete la vida de la paciente y del feto. Está relacionada con altas tasas de mortalidad materno-fetal e importantes secuelas neurológicas en las pacientes que sobreviven. Desafortunadamente no hay un mecanismo etiopatogénico claro que explique este síndrome; se cree que una respuesta anafilactoide podría causar esta patología, pero no hay suficientes ensayos que lo corroboren. Puede ser por una respuesta inflamatoria sistémica debida a la liberación de mediadores bioquímicos que dan lugar a tres principales alteraciones: ventilatorias, hemodinámicas y neurológicas. Las manifestaciones cardinales de este síndrome son el estado hipoxémico, shock, alteración de la conciencia y coagulación intravascular diseminada, las cuales clásicamente ocurren durante el parto, el alumbramiento o el puerperio. El diagnóstico de embolismo por líquido amniótico es considerado como de exclusión y no hay tratamiento específico; es más un tratamiento de soporte enfocado en la corrección de las manifestaciones clínicas propias de este síndrome. La sospecha clínica y el tratamiento temprano y apropiado son la única esperanza de incrementar la oportunidad de vida para la madre y el recién nacido.

Palabras clave: Líquido amniótico, embolia, shock, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio.

AMNIOTIC FLUID EMBOLISM A DEVASTATING OBSTETRIC EMERGENCY

Abstract

The amniotic fluid embolism it's a rare obstetric entity that compromises the life of the patient and the fetus. It's related with high rates of fetal and maternal mortality, and significant neurological aftermaths in the surviving patients. Unfortunately there isn't a clear etiopathogenic mechanism to explain this syndrome, it's believed that an anaphylactoid reaction may cause this pathology, but there aren't enough corroborating trials. It might be a systemic inflammatory answer because of the release of biochemical mediators that lead to three main alterations: ventilatory, hemodynamic and neurological. The cardinal manifestations of this syndrome are hypoxemic status, shock, alteration of consciousness and disseminated intravascular coagulation which occur classically during labor, delivery or puerperium, but there are some exceptions. The diagnosis of amniotic fluid embolism it's considered as an exclusion one, and there is not an specific treatment; it's more a support management focusing on the correction of the clinic manifestations own of the disease. The clinical suspicion and the early and appropriate treatment are the only hope to increase the life chance for the mother and the newborn.

Key words: amniotic fluid, embolism, shock, intravascular disseminated coagulation, respiratory distress syndrome.

¹ Estudiante IX semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia.

² Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asistente - Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: delacruzjairo@gmail.com

Correspondencia: u0400945@unimilitar.edu.co, u0400959@unimilitar.edu.co, u0400968@unimilitar.edu.co

Dirección postal: Tr 3 No 49-00, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D.C., Colombia

Introducción

La embolia de líquido amniótico (ELA) es una entidad obstétrica extremadamente rara y con frecuencia letal tanto para la madre como para el feto; se ha definido clásicamente como una triada característica presente durante el trabajo de parto o durante el puerperio, conformada por hipoxia, hipotensión y coagulopatía, en ausencia de otras alternativas diagnósticas que expliquen estos trastornos (1).

Esta patología fue descrita por primera vez en 1926 por Meyer, quien en un reporte de caso, identificó la presencia de líquido amniótico en la circulación materna, sin embargo, es hasta 1941 que se reconoce su importancia clínica con los trabajos de Lushbaugh y Steiner en 42 pacientes que tuvieron una muerte inexplicable durante el postparto y compartían una sintomatología similar; durante el examen post-mortem, se encontraron múltiples émbolos en pequeños vasos pulmonares conformados por diferentes componentes de líquido amniótico, confirmando así la causa de las muertes; gracias a estos resultados se consideró a la embolia de líquido amniótico como una de las principales causas de muerte obstétrica en aquel entonces (2, 3, 4, 5). Posteriormente en 1978 Resnik *et al.*, obtuvo evidencia directa de la presencia de células escamosas fetales en la sangre de una paciente que sobrevivió a un episodio de ELA, a partir de entonces se consideró a la embolia de líquido amniótico como una de las entidades más catastróficas posibles durante el embarazo (2, 6).

A pesar de su baja incidencia, la ELA se relaciona con altas tasas de mortalidad tanto materna como fetal y una significativa morbilidad producida en los sobrevivientes; argumento de peso suficiente para justificar la necesidad de conocer a fondo los factores de riesgo, la presentación clínica y principalmente el manejo de esta patología por parte del equipo médico, preocupación que surge a partir de la observación de un caso fatal durante nuestra práctica clínica.

Epidemiología

En 1941 Lushbaugh y Steiner estimaron la incidencia de ELA en 1 de cada 8.000 partos asociado a una mortalidad materna de 12.4 por cada 100.000 partos, sin embargo en estudios recientes se ha demostrado que estos datos fueron sobrestimados (7); es importante tener en cuenta la dificultad para determinar la incidencia real de esta patología, debido a que usualmente es un diagnóstico de exclusión y la mayoría de los casos no involucran un desenlace fatal y no son reportados (7,

8, 9); además la metodología utilizada en los diferentes estudios, lo que también podría explicar la amplia variabilidad observada entre las diferentes poblaciones estudiadas (10).

En la mayoría de los estudios actuales, se reporta una incidencia aproximada entre 1/8.000 a 1/80.000 partos (5, 8, 11-14), y según un estudio publicado en el presente año, la incidencia estimada en promedio es de 6.3 casos por cada 100.000 partos (10); así mismo se ha observado una mayor incidencia en Estados Unidos con respecto a Europa (7) y Australia es el continente con mayor incidencia de ELA reportado en los últimos estudios (9,10).

Por otro lado, a pesar de su baja incidencia, es una patología con una alta mortalidad materna, aunque se ha evidenciado una disminución de la misma durante los últimos años (1,11,13), reportada a principios de ésta década entre el 60 y 80% (2,3,6,12) y en los últimos años entre el 11 y 43% (10,15), probablemente debido al aumento de informes de casos no fatales (11). En los países desarrollados se ha reportado una mortalidad materna entre 1,8 y 5,9 por cada 100.000 nacimientos durante los últimos 10 años, representando el 5 al 15% de todas las muertes maternas (7,16); es considerada la primera causa de mortalidad materna en Australia, la segunda en Estados Unidos, Reino Unido y China, y la tercera en Francia y Polonia (7). De todas las sobrevivientes, 85% presentan secuelas neurológicas permanentes (13). La mortalidad perinatal se ha reportado durante la última década entre 9 y 44%(7), y 50% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas (6).

En Colombia de acuerdo con datos del DANE sobre mortalidad materna, la embolia de líquido amniótico, considerada dentro del grupo de "embolia obstétrica", se encuentra entre la quinta y sexta causa de mortalidad materna en los años 2008 y 2009 respectivamente (17, 8). En un estudio realizado en el departamento de Antioquia entre los años 2004 y 2005, se reportó un total de 13 decesos debido a fenómenos tromboembólicos de los cuales uno se debió a embolia de líquido amniótico (12).

Etiología y factores de riesgo

A pesar que durante las últimas dos décadas se han planteado múltiples hipótesis para esclarecer un poco el panorama de la materna con ELA, hasta la fecha no se ha encontrado un mecanismo etiopatogénico claro que ofrezca una explicación puntual de la enfermedad y sus manifestaciones por diferentes razones (1,7,16, 19). Primero, no hay evidencia física diagnosticada mediante

una TAC de una obstrucción de la vasculatura pulmonar por émbolos de otras características, además el Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) frecuentemente reportado en la embolia de líquido amniótico, se asocia con menos frecuencia a embolismo pulmonar (20). Segundo, los estudios histopatológicos post-mortem no evidencian una obstrucción embólica mecánica, además la severidad del cuadro clínico no se relaciona con la cantidad de residuos fetales observados en los pulmones maternos (4). Finalmente, en los modelos animales no ha sido posible reproducir la enfermedad con éxito por medio de la administración intravenosa de líquido amniótico procedente de diferentes especies incluida la humana (1,6,16,20,21,22), demostrado en estudios realizados en primates en quienes la infusión de líquido amniótico autólogo aún en grandes cantidades no demostró repercusiones patológicas (16).

La entrada de líquido amniótico en la circulación sistémica de la materna es secundaria a la ruptura de las barreras físicas entre los compartimientos materno y fetal (7,15,23,24), especialmente a nivel de las venas endocervicales, en el sitio de implantación de la placenta y en los sitios de desgarros secundarios a trauma uterino (1,5,7,8,13,20,25). Se cree que posterior a esto un gradiente de presión o electroquímico favorece la entrada del líquido amniótico a la circulación materna, lo cual se favorece en casos de inducción del trabajo de parto, polihidramnios y parto prolongado (3,7,8). En los casos de presentación tardía, se ha sugerido que las partículas de líquido amniótico son atrapadas en las venas uterinas durante el trabajo de parto y entonces son liberadas a la circulación materna tras el inicio de la involución uterina en el puerperio (7).

Hay que tener en cuenta que el líquido amniótico se compone de células escamosas epiteliales de la piel fetal, mucina derivada del meconio, lanugo y lípidos provenientes de folículos pilosos (residuos fetales) y de mediadores bioquímicos con efecto vasoactivo y procoagulante tales como el Factor Activador de Plaquetas (PAF), zinc, coproporfirina, citocinas (IL-1 y TNF- α), bradicinina, tromboxanos (TxA₂), leucotrienos y otros derivados del ácido araquidónico (6,7,8,11,13,22,24) como prostaglandinas E₁, E₂, F₁ α y F₂ α (2,22), surfactante, endotelina, tromboplastina y fosfolipasa A₂ (26,24).

La respuesta idiosincrática de las pacientes junto a la presencia de los factores inmunológicos presentes en el líquido amniótico respaldan la teoría de que las manifestaciones de la enfermedad obedecen a una "reacción anafilactoide" como propuso Clark *et al.*

(7,16,19,22,25), y no a la oclusión embólica mecánica de la microcirculación pulmonar por residuos fetales, como se creyó inicialmente; por lo tanto el concepto de embolia de líquido amniótico debería ser cambiado por "Síndrome anafilactoide del embarazo" o "Síndrome de Colapso obstétrico súbito" (11,20,25). Sin embargo, el mecanismo de respuesta anafiláctica no está completamente claro pues no hay evidencia clínica y patológica encontrada.

La cuantificación en mujeres con ELA de la histamina urinaria y de la triptasa sérica, una serinproteasa liberada durante la degranulación mastocitaria en conjunto con la histamina, cuya vida media es de varias horas; fue la estrategia empleada en diferentes estudios para demostrar el papel de la respuesta anafiláctica en la enfermedad (8,16), pero niveles ligeramente elevados solo fueron encontrados en casos mortales, y al ser comparados con los valores observados en la anafilaxia de otro origen, descarta la hipótesis de que la degranulación mastocitaria es un factor central en la fisiopatología. En general, no hubo diferencias significativas entre los niveles observados en mujeres con o sin historia de embolia de líquido amniótico (8). No obstante, los estudios patológicos derivados de la histología pulmonar materna sugirieron que aunque la degranulación de mastocitos se observa en diferentes escenarios de mortalidad materna, en la ELA si desempeña un rol de mayor preponderancia que en las otras causas; explicando entonces que la anafilaxia probablemente obedece a un proceso secundario mas no protagónico del mecanismo etiopatogénico durante la enfermedad (16).

El consumo marcado de fragmentos de complemento C3 y C4 observado en la mujer embarazada con embolia de líquido amniótico (6,7,16,20,21) de dos a tres veces más bajo de lo normal (8) es otra evidencia que desplaza el concepto de una obstrucción mecánica embólica e involucra la participación del sistema inmune como factor central para el desarrollo de la enfermedad; incluso tras la demostración serológica e histológica, se postula la activación de la cascada de complemento por los mediadores bioquímicos del líquido amniótico como el mecanismo primario que promueve la degranulación de las células mastocitarias no mediada por anticuerpos (16, 8).

De acuerdo con el estudio UKOSS realizado en el Reino Unido durante los años 2005 y 2009, dentro de los principales factores de riesgo asociados con ELA se encuentran la edad materna mayor o igual a 35 años, puesto que se ha visto que el riesgo aumenta conforme aumenta la edad (6,7,9), por otro lado, la edad materna

menor a 20 años es un factor protector (7,5); la cesárea representa un riesgo del 62% (5); y el trabajo de parto inducido, con un riesgo del 35% (5,7,9,10).

Algunos estudios recientes incluyen además otros factores de riesgo como el parto instrumentado o con ventosa (7,10,15), patologías placentarias como el abruptio de placenta y la placenta previa, la ruptura uterina, laceraciones cervicales (5,7,15), los embarazos múltiples (5,9,25), la historia de atopia o alergia a medicamentos (25) y otras patologías como el polihidramnios y los desordenes hipertensivos (5,10).

Fisiopatología

Como se mencionó anteriormente, se cree que esta entidad corresponde a una respuesta inflamatoria sistémica ligada a la liberación errónea de mediadores bioquímicos en la circulación materna (1) y se enumeran en tres categorías consecuentes las alteraciones clínicas observadas en respuesta a los cambios fisiopatológicos que ocurren (19). La primera corresponde a los cambios pulmonares y de la ventilación dados por el vasoespasmo, la segunda habla del subsecuente compromiso cardiaco y hemodinámico por efecto inotrópico negativo en cámara ventricular izquierda y por último, la tercera hace referencia a la respuesta neurológica final a todos los cambios previamente nombrados que se manifiesta como convulsiones, confusión o coma.

La hipoxemia que sugiere el compromiso respiratorio y que quizás resulta ser el hallazgo más frecuente en estas pacientes (21) –hasta en un 93% de los casos (13)– se describe como factor precursor de las alteraciones cardiacas y neurológicas (13, 22). Ocurre por el efecto constrictor de los componentes del líquido amniótico –algunos autores sugieren especialmente el meconio (19)– sobre la vasculatura pulmonar y la vía aérea terminal. El desajuste de la relación ventilación-perfusión principalmente por la vasoconstricción pulmonar intensa, el shock y el edema pulmonar cardiogénico, surgen como las causas primarias de la hipoxemia en la fase inicial (7,13,21). Sin embargo, no se debe olvidar que en aproximadamente el 15% de los casos ésta se explica por broncoespasmo y edema pulmonar de origen no cardiogénico (aparece tras el mejoramiento de la falla ventricular izquierda y se caracteriza por daño en membrana alvéolo-endotelial) (13,1).

Estudios en humanos evidenciaron mediante el uso de ecocardiografía transesofágica que de los 15 a los 30 minutos de iniciado el colapso (7,21), ocurre una falla ventricular derecha aguda con regurgitación tricuspídea

como consecuencia de la hipertensión pulmonar severa en respuesta a la vasoconstricción y al incremento de la resistencia vascular pulmonar, provocando una desviación del septum interauricular e interventricular hacia la izquierda traduciéndose en una falla ventricular ipsilateral aguda por llenado ventricular inadecuado, hipotensión y shock (7,13,19,21,22,27) hallazgo que además de constituir la principal alteración hemodinámica en estos casos, es un factor de mal pronóstico (13). En modelos animales, se evidenció que la falla ventricular izquierda en etapas tardías obedece a una injuria isquémica o a un posible efecto depresor directo de mediadores inflamatorios o del líquido amniótico sobre el miocardio (7,21). La falla ventricular derecha por hipertensión pulmonar severa seguida de falla ventricular izquierda, coagulopatía e inestabilidad cardiovascular se le ha descrito como respuesta hemodinámica bifásica (7,13,21).

Alrededor del 40 al 50% de las pacientes presentan trastornos de la coagulación severos, usualmente Coagulación Intravascular Diseminada (CID) característico de fases tardías. El mecanismo preciso por el cual ocurre CID en la embolia de líquido amniótico no es claro y probablemente obedece a un origen multifactorial, no obstante se implica al efecto procoagulante de los mediadores bioquímicos presentes en el líquido amniótico como los desencadenantes, particularmente del factor tisular que activa la vía extrínseca de la coagulación mediante su unión con el factor VII (4,7,13,19,26).

Manifestaciones clínicas

Clásicamente se ha descrito que la embolia del líquido amniótico ocurre durante el parto, el alumbramiento o el puerperio inmediato (7,8,13); sin embargo se han reportado casos en los que se presenta tras 48 horas posparto, cesárea, amniocentesis, abortos de primer y segundo trimestre, trauma abdominal, trauma uterino o amnioinfusión (7,8,13,21,26). La hipoxemia, hipotensión con shock (que representa hasta un 85% de las muertes) (21), el compromiso del estado mental y coagulopatía de consumo (CID), se presentan de forma súbita entre un 80 y 100% de los casos, convirtiendo a esta gamma de manifestaciones como las cardinales para éste síndrome. Así mismo, cabe destacar que puede haber casos donde solo se presenten unas y no todas (7,8,25).

Se han logrado describir síntomas prodrómicos o premonitorios que aparecen con una anticipación de cuatro horas hasta breves minutos previos a la instauración del cuadro clínico característico. Dolor torácico, escalofríos, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, parestesias en ma-

nos, ansiedad, pánico, sudor o temblor, (7,13,19,27) se encuentran entre los más reportados.

Clínicamente, la hipoxemia se hace evidente cuando se observa confusión, agitación, somnolencia, disnea, cianosis, taquipnea y/o acidosis. Representa hasta un 50% de la tasa de mortalidad materna por embolia de líquido amniótico (21).

Junto a las manifestaciones hemodinámicas, también se han descrito la presencia de bradiarritmias y de ritmos de paro cardíaco tales como asistolia, fibrilación ventricular y actividad eléctrica sin pulso (13), en el 50% de las pacientes estos hallazgos tuvieron inicio tras cinco minutos de establecidos los síntomas característicos (8). Su presencia complica el tratamiento.

La CID ocurre con una frecuencia que varía desde el 22 al 83% (7) y se puede presentar en conjunto con los otros síntomas o cursar como la única manifestación de la embolia (13), se presenta mediante la aparición de hemorragias importantes desde los primeros veinte o treinta minutos hasta cuatro horas después de la instauración clínica (13,21). Estas pérdidas pueden terminar provocando en la paciente, shock de origen hemorrágico y muerte (1,13,25). La tasa de mortalidad es alta en estos casos, se reporta que hasta un 75% de las maternas que presentan CID mueren (8).

El compromiso neurológico obedece a la hipoxia por el deficiente aporte de oxígeno cerebral lo que se manifiesta como una alteración del estado mental de la materna y encefalopatía hipóxica, que ofrece tasas de morbilidad altas en las pacientes que sobreviven (8,13,21). También se puede presentar como manifestación inicial en un 30% de los casos (8).

Diagnóstico

Se considera que establecer el curso de una embolia de líquido amniótico en la materna es un proceso que en su mayoría resulta de conjugar los hallazgos clínicos característicos durante una situación específica y de la exclusión diagnóstica, pues no existe prueba diagnóstica ideal para esta entidad. Alrededor del 65 al 70% de los casos ocurren durante el parto y un 11% durante el puerperio (13). La presencia de shock severo con colapso cardiovascular y distrés respiratorio, que inicia abruptamente en una mujer embarazada o durante su posparto son manifestaciones altamente sugestivas de embolia de líquido amniótico. Dentro de las entidades clínicas que deben descartarse antes de dar diagnóstico

de embolia de líquido amniótico se encuentra el tromboembolismo pulmonar, el embolismo aéreo, hemorragias, aspiración de contenido gástrico, complicaciones anestésicas, anafilaxis, sepsis o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, infarto del miocardio, cardiomiopatía, eclampsia y las reacciones transfusionales (1,7,8,13,16,19,21,22,26,27).

Históricamente la evidencia posmortem de residuos fetales en los pulmones maternos hacía el diagnóstico; sin embargo hoy se sabe que el 50% de las pacientes con esos hallazgos no cursan con la enfermedad (22). En busca de otros métodos, se propone el uso de técnicas inmunohistoquímicas usando anticuerpos monoclonales (TKH-2) para la detección de antígenos fetales en tejido materno, también se estudiaron los resultados de la medición sérica de la triptasa; y aunque ha demostrado tasas de sensibilidad adecuadas, ninguno ha sido clínicamente validado y no se encuentran disponibles para su uso clínico rutinario (13,21).

Ayudas diagnósticas como el electrocardiograma, ecocardiograma, imágenes para estudios de la relación ventilación/perfusión pueden mostrar los efectos orgánicos producidos por la enfermedad; sin embargo, en una situación donde la paciente se encuentra hemodinámicamente inestable resultan de escasa utilidad para determinar una conducta. La radiografía de tórax puede ser normal y no es diagnóstica. (7,8,13,21,22,26).

Tratamiento

Debido a la rápida progresión de ésta patología es fundamental el diagnóstico temprano, para poder instaurar un tratamiento oportuno que permita una evolución más alentadora. No existe un tratamiento específico para la embolia de líquido amniótico, la meta es estabilizar a la madre y lograr un aporte de oxígeno adecuado al feto. Las medidas iniciales deben tener como objetivo mejorar la hipoxia, estabilizar los signos vitales, es decir mantener un gasto cardíaco y una presión arterial adecuada y corregir la coagulopatía (28). El manejo debe realizarse en una unidad de cuidado intensivo, se debe realizar un monitoreo continuo de la paciente, en el cual se debe medir la saturación de la oxihemoglobina, frecuencia cardíaca y ritmo, frecuencia respiratoria, la presión arterial, y una monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal para verificar el bienestar del mismo.

Se debe tener un acceso venoso y arterial periférico, el segundo con el fin de medir continuamente la presión sanguínea y tomar gases arteriales. El catéter venoso

central debe ser colocado lo más pronto posible, éste va a permitir la administración de ciertos medicamentos, de líquidos intravenosos, ciertos productos sanguíneos, de igual manera permite una monitorización hemodinámica limitada mediante la medición de la presión venosa central y la saturación de la oxihemoglobina venosa central (21). El catéter arterial pulmonar permite la monitorización del gasto cardiaco, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar, la resistencia vascular sistémica y la presión de la arteria pulmonar, aun así no debe ser realizado de manera rutinaria, puede ser de ayuda en un grupo selecto de pacientes, en especial en aquellos con edema pulmonar, en shock, y con un volumen intravascular no certero, ya que se pueden administrar líquidos suficientes para mejorar el gasto cardiaco sin excederse y empeorar el estado de la paciente (7).

Mejorar la oxigenación es el primer objetivo a tratar, la meta es mantener la presión de oxígeno arterial materno en 65 mmHg o más, para esto se requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica que aporte 100% de oxígeno con presión positiva y PEEP, con éste último, la capacidad residual funcional puede aumentar, y si logra mejorar la oxigenación, se puede tratar de disminuir. A pesar de ser una herramienta sumamente útil, se debe manejar con mucha precaución ya que un PEEP muy alto lleva a disminución del gasto cardiaco por aumento de la presión intratorácica, lo que conllevaría a una hipoperfusión de los tejidos. Si la oxigenación mejora, la fragilidad capilar pulmonar disminuye lo que podría disminuir el edema pulmonar.

El uso de la cámara hiperbárica para disminuir la hipoxia no tiene suficiente evidencia, por lo cual rutinariamente no debería usarse (28). Para realizar un soporte hemodinámico adecuado, en el caso de que la paciente se encuentre hipotensa, debe evaluarse el estado del espacio intravascular mediante el interrogatorio y un examen físico para tomar una conducta apropiada. En el caso de que la paciente se encuentre normovolémica o hipervolémica se sugiere iniciar con un vasopresor, si se encuentra hipovolémico se debe iniciar infusión de cristaloides para mejorar el gasto cardiaco, se deben administrar con cautela debido al riesgo de generar un edema pulmonar que complique el cuadro clínico y el pronóstico de la paciente; y por último, si el volumen intravascular no se conoce, se puede colocar un catéter arterial pulmonar e iniciar líquidos endovenosos con el fin de optimizar el volumen intravascular y posterior a esto iniciar un vasopresor, teniendo en cuenta que la hipotensión en la embolia de líquido amniótico se debe al shock cardiogénico más que a la hipovolemia. En

cuanto a la elección del vasopresor, los medicamentos de primera línea son la norepinefrina y la dopamina; una vez la presión arterial se normaliza, la dobutamina; un importante agente inotrópico, puede adicionarse con el fin de disminuir el impacto del shock cardiogénico (21).

En el caso de que el feto se encuentre estable se puede considerar el uso de la efedrina. Si la paciente desarrolla falla cardiaca derecha se debe considerar Milrinona u otros inhibidores de la fosfodiesterasa. Instaurar el manejo con éstos medicamentos debe ser una decisión en la que se sopesa riesgo/ beneficio, ya que se pueden obtener efectos adversos como la disminución de la presión de perfusión placentaria, hipoxia fetal, aumento de complicaciones maternas como falla renal aguda, hipoxia cerebral, y aumento de la mortalidad materno fetal (21). Para tratar el broncoespasmo se puede hacer uso de terbutalina (6).

En cuanto al manejo de la coagulopatía, la administración de componentes sanguíneos es considerada la primera línea de tratamiento. Ya que pueden existir hemorragias severas debido a la coagulación intravascular diseminada, se debe iniciar transfusión de glóbulos rojos empaquetados, en caso de detectarse alguna anomalía específica se debe utilizar plasma fresco congelado, plaquetas o crioprecipitado. Éste último es especialmente útil ya que al contener fibronectina, facilita la remoción de restos de líquido amniótico por los macrófagos (29). Recientemente se ha usado el factor VIIa recombinante en casos severos de coagulopatía.

Si la paciente se encuentra en el puerperio y cursa con un sangrado moderado a severo está indicado el masaje uterino asociado a infusión intravenosa de oxitocina. En el caso de no responder, debe realizarse una revisión uterina en busca de restos placentarios o laceraciones, y si posterior a esto y al manejo farmacológico persiste la hemorragia, debe realizarse una histerectomía (7). El uso de agentes como la heparina y los corticoesteroides es controversial, no existen estudios concluyentes (29). Mc Donnell et al. reportó exitosamente el uso del óxido nítrico inhalado en un caso de embolia de líquido amniótico para el manejo de la falla ventricular derecha aguda y la hipertensión pulmonar (30). Otras medidas novedosas pero infrecuentes para el manejo de la embolia de líquido amniótico son el bypass cardipulmonar y el ECMO y se pueden considerar si se evidencia falla ventricular izquierda severa (21). En caso de que la paciente entre en paro cardiorrespiratorio, antes de realizar las compresiones debe tenerse la precaución de desplazar a la izquierda el útero, para evitar la compresión de la aorta y la vena cava inferior y así afectar el retorno venoso (29).

Es más común que la embolia de líquido amniótico se presente al momento del parto y en el puerperio, de presentarse antes o intraparto, las indicaciones para un parto urgente son: frecuencia cardíaca fetal insatisfactoria que no se recupera, deterioro rápido y progresivo del estado materno, y limitación de la resucitación materna debida al embarazo. Se debe optar por parto vaginal si el cuello uterino se encuentra completamente dilatado y la presentación ha descendido al menos a más dos, de no cumplirse lo anterior debe realizarse una cesárea; a pesar que la recomendación es corregir la coagulopatía previamente, debido al progreso de la patología en la mayoría de los casos es imposible, se debe tener en la sala cirugía disponible sangre total, plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado. El manejo ideal se basa en una evaluación casi inmediata, y una intervención eficaz de cada patología que se presenta en ésta compleja condición obstétrica (29).

Pronóstico

La morbimortalidad materno fetal debido a la embolia de líquido amniótico es alta, esto se debe a que es una patología no prevenible, cuyo diagnóstico no es sencillo, y en la cual el tratamiento no es específico y poco efectivo (7). Se considera una de las patologías más letales que se presentan secundarias al embarazo. La mortalidad materna, varía del 20 al 90%, pero las secuelas neurológicas se presentan hasta en un 85%. En cuanto al neonato, la mortalidad reportada es del 20 al 60%, el 50% de los sobrevivientes presentan lesión neurológica (21). Lo más importante por lo tanto es tener la sospecha clínica e instaurar un manejo de soporte rápido y preciso (19).

Referencias

- Clark S. Amniotic Fluid Embolism. Clin Obstet Gynecol. 2010 Jun; 53(2):322-8.
- Kane S. Historical Perspective of Amniotic Fluid Embolism. Int Anesthesiol Clin. 2005 Fall; 43(4):99-108.
- Romero C, Luengo C, Huete A, Mercado M, Dougnac A, Andresen M. Embolia por líquido amniótico: una puesta al día a propósito de un caso. Revista chilena de medicina intensiva. 2005; 20(1):38-41.
- Swayze C, Barton J, Skerman J. Amniotic Fluid Embolism. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. 2000; 19(3): 181-187.
- Tuffnell D, Togobo M. Amniotic Fluid Embolism. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2011; 21(8):217-20.
- Gist R, Stafford I, Leibowitz A, Beilin Y. Amniotic Fluid Embolism. Anesth Analg. 2009 May; 108(5):1599-602.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic Fluid Embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol. 2009 Nov; 201(5):445.e1-13.
- Stafford I, Sheffield J. Amniotic Fluid Embolism. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Sep; 34(3):545-53, xii.
- Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk J. Incidence and risk Factors for Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol. 2010 May; 115(5):910-7.
- Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic Fluid Embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendation. BMC Pregnancy Childbirth. 2012 Feb 10; 12:7.
- Ellingsen C, Eggebø T, Lexow K. Amniotic fluid embolism after blunt abdominal trauma. Resuscitation. 2007 Oct; 75(1):180-3.
- Vélez G, Agudelo B, Gallego L. Mortalidad materna por fenómenos tromboembólicos en el departamento de Antioquia: años 2004-2005. En: Escobar A, Hernández D, Gómez J. La salud de las madres en Antioquia: un reto, un derecho, un compromiso. 1ª ed. Medellín – Colombia: Dirección Seccional de Salud de Antioquia; 2007. p.183-196.
- Moore J, Baldisseri M. Amniotic fluid embolism. Crit Care Med. 2005 Oct; 33(10 Suppl):S279-85.
- Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy - specific conditions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Oct; 22(5):825-46.
- Abenhaim H, Azoulay L, Kramer M, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2008 Jul; 199(1):49.e1-8.
- Benson M. Current Concepts of Immunology and Diagnosis in Amniotic Fluid Embolism. Clin Dev Immunol. 2012; Vol. 2012: 946576,7 pages.
- Datos tomados del DANE. Defunciones maternas por grupos de edad, según lista de causas a 3 caracteres CIE-10. 2008. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>.
- Datos tomados del DANE. Defunciones maternas por grupos de edad, según lista de causas a 3 caracteres CIE-10. 2009. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>.
- Rudra A, Chatterjee, Sengupta S, Nandi B, Mitra J. Amniotic fluid embolism. Indian J Crit Care Med. 2009 Jul-Sep; 13(3):129-135.
- Benson M. A Hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. Med Hypotheses. 2007; 68(5):1019-25.
- Baldisseri M. Amniotic Fluid Embolism Syndrome. [Monografía en internet]. UpToDate: 2012 [acceso abril-2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Fletcher S, Parr M. Amniotic fluid embolism: a case report and review. Resuscitation. 2000 Jan; 43(2):141-6.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetrics. 23 ed. United States. Editorial Mc Graw Hill Medical; 2010. p. 788-790.
- Sakuna M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, et al. Unusual Pulmonary Embolism Septic Pulmonary Embolism and Amniotic Fluid Embolism. Circ J. 2007 May; 71(5):772-5.
- Tuffnell D, Hamilton S. Amniotic Fluid Embolism. Obstet Gynecol. 2010 May; 115(5):910-7.
- Gei A, Vadhera R, Hankins G. Embolism during pregnancy: thrombus, air, and amniotic fluid. Anesthesiol Clin North America. 2003 Mar; 21(1):165-82.
- Tuffnell D, Knight M, Plaat F. Amniotic Fluid Embolism - an Update. Anaesthesia. 2011 Jan; 66(1):3-6.
- Skerman J, Rajab K. Amniotic Fluid Embolism. Kuwait Medical Journal. 2003; 35(2):91-97.
- Toy H. Amniotic Fluid Embolism. European Journal of General Medicine. 2009; 6(2):108-115.
- McDonnell N, Chan B, Frengley R. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. Int J Obstet Anesth. 2007 Jul; 16(3):269-73.

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO: PREVENCIÓN

AZUCENA MARTÍNEZ C.¹, JAIRO DE LA CRUZ S.^{2*}

Resumen

Los trastornos hipertensivos en el embarazo constituyen en la actualidad una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal; motivo que durante muchos años ha inquietado a científicos e investigadores, quienes mediante varios estudios proponen nuevas hipótesis en la prevención primaria y secundaria que podrían en un futuro evitar las complicaciones y el riesgo de recurrencias en pacientes con esta patología. El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia actual a cerca de los suplementos con calcio, vitamina C y E, aceite de pescado, heparina de bajo peso molecular y la aspirina para la prevención secundaria, fundamentados en bases fisiopatológicas, que avalan o niegan su uso actual en pacientes con preeclampsia.

Palabras clave: Hipertensión, prevención, mortalidad materna, preeclampsia.

HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY: PREVENTION

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy are one of the most important causes of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality nowadays. For many years these has concerned scientist and investigators who in several studies propose new hypothesis around primary and secondary prevention that may lead to prevent complications and recurrence risk in patients with this entity in the future. This review focuses on expose recent evidence about calcium supplements, Vitamins C and E, Fish oil, low molecular weight heparin and aspirin for secondary prevention using physiopathological basis that support or refuse its current use in patients with pre-eclampsia.

Key words: Hypertension, prevention, maternal mortality, preeclampsia.

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad multifactorial y multiorgánica que afecta del 5% al 8% de los embarazos en los EE.UU, constituye en la actualidad la tercera causa de morbilidad materna. (1)

A pesar de los numerosos avances en el diagnóstico y tratamiento, las complicaciones continúan tanto en la madre, el feto y el neonato. La detección temprana y la identificación de las mujeres embarazadas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad han

demostrado ser un desafío, sin embargo los recientes esfuerzos para su detección mediante marcadores bioquímicos y biofísicos son prometedores. (1,2)

El objetivo principal para la prevención de los trastornos hipertensivos del embarazo es la identificación oportuna de los factores de riesgo, idealmente en etapas preconcepcionales con el fin de disminuir las posibles complicaciones durante el transcurso del embarazo, esto es posible mediante la optimización de la salud materna antes de la concepción. (3)

¹ Estudiante Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

² Ginecólogo Obstetra. Profesor Asociado y Profesor Ad-Honorem Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

* jairo.delacruz@unimilitar.edu.co, jdelacruzse@hotmail.com

Correspondencia: Azucena Martínez. azucenaazm@hotmail.com. Dirección postal: Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-100, 4º piso, Bogotá D.C., Colombia. Fax: 640 5729

Sin embargo este objetivo solo puede ser alcanzado mediante la formulación de un enfoque racional que incluye: evaluación previa a la concepción, orientación a los principios de atención prenatal y el seguimiento frecuente a la integridad de la madre y el bienestar fetal (3,4).

Basados en lo anterior se han realizado diferentes estudios en los cuales se proponen varias teorías para la prevención de los trastornos hipertensivos del embarazo que incluye: suplementación con aceite de pescado, el calcio y/o la vitamina C y D, el uso de antihipertensivos, la administración con dosis bajas de ácido acetil salicílico, suplementación con calcio, heparina de bajo peso molecular, entre otros temas que se abordarán en el transcurso de la revisión (4).

Prevención primaria

La prevención primaria hace referencia a todas aquellas actividades dirigidas al control e identificación de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la preeclampsia, con el fin de asegurar el bienestar de la madre y el feto. Para su estudio este se ha dividido en varias etapas: pre-concepcional, concepcional y pos-concepcional.

Etapa Pre-concepcional

La evaluación previa a la concepción consiste inicialmente en la identificación de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de preeclampsia, por lo cual es de fundamental importancia realizar una historia clínica completa con especial énfasis en antecedentes patológicos y obstétricos que permitan su reconocimiento. (5) Dentro de los factores de riesgo pre-existentes asociados al desarrollo de preeclampsia se han descrito: Hipertensión crónica/enfermedad renal (15-40%), diabetes mellitus pre-gestacional (10-35%), enfermedades del tejido conectivo (lupus, artritis reumatoide) (10-20%), trastornos de coagulación (adquiridos o congénitos) (10-40%), obesidad y resistencia a la insulina (10-15%) (6), edad superior a 40 años (10-35%), antecedentes familiares de preeclampsia/ enfermedades cardiovasculares (10-15%). (5,6).

El reconocimiento de las patologías anteriormente mencionadas en la etapa pre-concepcional permite actuar en un punto crítico para su prevención, con el fin de realizar un tratamiento oportuno y disminuir las complicaciones asociadas a la gestación (5,6).

De igual forma se ha descrito que la preeclampsia aumenta el riesgo materno para desarrollar enfermedad cardiovascular en etapas futuras (7) por lo cual se han establecido fórmulas de implementación de la respuesta autonómica cardíaca mediante ejercicios de estiramiento y de esta forma disminuir las complicaciones de la preeclampsia. (8) Sin embargo la adherencia al tratamiento en algunos estudios ha sido escasa, sobre todo en mujeres con vida sedentaria antes del embarazo (9).

Etapa Concepcional

Agrupar todas aquellas actividades encaminadas a promover el bienestar materno y fetal, dentro de las cuales se encuentra el control prenatal que enmarca un conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que logren condicionar la morbilidad materna y perinatal (10).

En el primer trimestre la ecografía obstétrica es fundamental para el establecimiento de la fecha probable de parto, edad gestacional y el número fetal; el estudio de laboratorio se obtiene para evaluar la función de los diferentes órganos y sistemas que pueden verse afectados por la preeclampsia y establecer una línea de base para futuras evaluaciones. Estudios recientes han confirmado que no existe un biomarcador único, que pueda llegar a ser clínicamente útil para la prevención de la preeclampsia recurrente (11).

La combinación de biomarcadores tales como: el incremento inexplicable en el segundo trimestre de alfa proteína, gonadotropina coriónica humana, inhibina A, activina A, disminución del factor de crecimiento placentario, entre otros y los parámetros biofísicos parecen prometedores, pero se necesitan más datos para confirmar su utilización (12).

Dado que las pacientes con preeclampsia previa tienen mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, tales como: restricción del crecimiento fetal (13), parto pretérmino desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal, se recomienda un control más frecuente de signos y síntomas de hipertensión en el embarazo. Para pacientes con embarazo previo complicado por preeclampsia con restricción fetal se recomienda la evaluación de ultrasonido para valorar el volumen del líquido amniótico y el crecimiento fetal (12).

Como se mencionó anteriormente, existen varios factores que puede aumentar el riesgo de desarrollar pre-

clampsia, los cuales constituyen puntos de intervención antes de intentar la concepción (12,13).

Los estudios epidemiológicos indican que el control del peso puede afectar el desarrollo de la gestación, las mujeres con sobrepeso o que son obesas deben ser incentivadas para alcanzar el peso corporal ideal antes de la concepción en un intento de reducir el riesgo de preeclampsia (14).

Debido a que el riesgo de preeclampsia también es sustancialmente mayor en aquellas pacientes con hipertensión severa antes o al inicio del embarazo, las mujeres con hipertensión crónica deben lograr el control de su presión arterial antes de la concepción; lo mismo ocurre en pacientes con diabetes mellitus pregestacional las cuales tienen mayor riesgo de complicaciones entre ellas la preeclampsia.(15) Sin embargo en la actualidad, no existen estudios aleatorizados para demostrar estos beneficios (15).

Prevención secundaria

Hay ensayos clínicos que describen el uso de los métodos para prevenir o reducir la incidencia de preeclampsia. Debido a que la etiología de la enfermedad no se conoce, estas intervenciones se han utilizado en un intento de corregir las anomalías fisiopatológicas teóricas en la preeclampsia. Los resultados de estos estudios han sido objeto de revisiones sistemáticas, entre ellas los suplementos y fármacos estudiados para la prevención de la preeclampsia (15).

Medicamentos antihipertensivos

En general se acepta que las mujeres con hipertensión crónica pre-existente están en un riesgo mayor de presentar preeclampsia en comparación con las mujeres normotensas.

Un análisis de Cochrane publicado en el año 2.007 sobre el uso de antihipertensivos en el tratamiento farmacológico para la hipertensión crónica leve a moderada durante el embarazo incluyó 46 estudios (4.282 mujeres), de los cuales 28 revisiones compararon el uso de fármacos antihipertensivos con placebo; de estos ensayos, 16 evaluaron beta bloqueadores (1552 mujeres), siete utilizaron placebo para el grupo control y nueve no lo hicieron; fármacos como metildopa se evaluaron en seis estudios clínicos (800 mujeres) en comparación con placebo; de igual forma se compararon otros anti-

hipertensivos que no mostraron resultados significativos por lo cual no se citan (16).

Mostrando los siguientes resultados: (19 ensayos, 2.409 mujeres, mostraron un riesgo relativo (RR) 0,50, 95% intervalo de confianza (IC) (0,41 - 0,61), que no expone una diferencia significativa en el riesgo de preeclampsia. Del mismo modo, no hay un efecto claro sobre el riesgo de muerte del neonato (26 estudios clínicos, 3081 mujeres, RR 0.73, IC 95% 0,50 a 1,08), parto prematuro (14 ensayos, 1992 mujeres, 95%: 0,89 a 1,16), o pequeños para la edad gestacional (19 ensayos, RR 1,02; 2437 mujeres, RR 1.04, IC 95%: 0,84 a 1,27). No hubo diferencias claras en los otros resultados, diecinueve ensayos (1282 mujeres) compararon un fármaco antihipertensivo con otro, los bloqueadores beta parecen ser mejores en comparación con la metildopa para reducir el riesgo de hipertensión grave (10 ensayos, 539 mujeres, RR 0,75 (IC 95%: 0,59 a 0,94). No hay ninguna diferencia clara entre ninguno de los fármacos alternativos en el riesgo de desarrollar proteinuria/preeclampsia (16).

La suplementación con aceite de pescado

Los efectos beneficiosos del aceite de pescado en la prevención de preeclampsia son apoyados por estudios observacionales. Estos efectos se han reportado al estar relacionado con la inhibición plaquetaria de la producción del tromboxano A2 sin afectar a la prostaciclina, al inclinar la balanza hacia una reducción de la agregación plaquetaria y el aumento de vasodilatación (17).

En un estudio prospectivo observacional se evaluó la relación entre el consumo elevado de los ácidos grasos marinos en el embarazo temprano y los trastornos hipertensivos en el embarazo. Los autores encontraron que el consumo de dosis altas de aceite de pescado en el comienzo del embarazo aumenta el riesgo de desarrollar los trastornos hipertensivos. Por lo tanto, la suplementación con aceite de pescado no se recomienda para la prevención de la preeclampsia (18).

Suplementos de calcio

La relación entre la ingesta de calcio en la dieta y la hipertensión ha sido objeto de estudios experimentales y observacionales. Estos ensayos aleatorios fueron objeto de revisiones sistemáticas recientes (19).

En el estudio documentado en Cochrane del 2.010 incluyeron doce ensayos con la participación de 15.206

mujeres que fueron asignadas a los suplementos de calcio vs placebo. Para las mujeres asignadas al tratamiento con calcio, el riesgo relativo de desarrollar preeclampsia fue de 0.48 (IC 95%: 0,33 0,69), demostrando que los suplementos de calcio parecen reducir el riesgo de preeclampsia y los trastornos hipertensivos durante el embarazo, especialmente en poblaciones con dietas deficientes en calcio (19).

Sin embargo en otros estudios la relación entre el calcio y el riesgo de hipertensión en el embarazo es incompatible y no concluyente, defienden que la relación entre el calcio y el riesgo de preeclampsia es muy poco probable, basado en que hasta el momento, ninguno de los ensayos aleatorios publicados incluía mujeres con antecedentes preeclampsia, por lo que el beneficio de la suplementación con calcio para la prevención de la preeclampsia aún no se encuentra claro (20).

La vitamina C y los suplementos de vitamina E

En teoría, un desequilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante en la participación de la peroxidación lipídica por la producción de radicales libres podría explicar la disfunción endotelial en la placenta de la madre. (21) La vitamina C y los suplementos de vitamina E han sido propuestos como un método para mejorar la capacidad oxidativa de las mujeres en riesgo de preeclampsia. Un estudio piloto realizado con una muestra limitada sugiere un efecto beneficioso de dosis farmacológicas de vitaminas E y C en las mujeres identificadas para estar en riesgo de preeclampsia (21).

En un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego con mujeres nulíparas que estaban en bajo riesgo de preeclampsia, fueron asignadas al azar a comenzar la suplementación diaria con 1.000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E, otras con placebo, entre las semanas 9 y 16 de embarazo, no se encontró reducción de la tasa de efectos adversos asociados a la hipertensión en el embarazo (22). A pesar de esto, en la actualidad no hay estudios conclusivos que concluyan la efectividad del suplemento (23).

Agentes Antitrombóticos: Dosis bajas de Ácido Acetil Salicílico

La preeclampsia se asocia con vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación, la razón para recomendar la profilaxis de dosis bajas de ácido acetil salicílico se originan en parte por un desequilibrio entre el tromboxano A2 y la prostaciclina (24,25).

El tratamiento durante el embarazo inhibe la biosíntesis de tromboxano A2 plaquetario con poco efecto sobre la producción de prostaciclina a nivel vascular, modificando así la balanza a favor de la prostaciclina en un intento de prevenir o mejorar el curso de preeclampsia (26).

Recientemente, la Revista Internacional de Estudios antiplaquetarios perinatales (PARIS) realizó un meta-análisis de la efectividad y seguridad de los agentes antiplaquetarios (principalmente el ácido acetil salicílico) para la prevención de la preeclampsia. El ensayo circunscribía treinta y un estudios al azar que contenían a 32.217 mujeres, para aquellas asignadas al suministro de agentes antiplaquetarios, el RR de desarrollar preeclampsia fue de 0,90 (IC del 95% 0.84-0,96). Para las mujeres con un historial previo de hipertensión o preeclampsia con tratamiento de antiplaquetarios, el RR para el desarrollo preeclampsia fue de 0,86 (IC 95% 0,77-0,97) (27,28).

Según una revisión de Cochrane del 2.007, la aspirina oral en dosis de 75 a 150 mg por día, en comparación con el placebo (antes de la semana 16), reduce la tasa de preeclampsia un 17% y en un 14% la mortalidad neonatal. No se recomienda después de la semana 23 (25).

Sin embargo, las revisiones sugieren que los agentes antiplaquetarios, en especial la aspirina tienen beneficios para la prevención en pacientes con alto riesgo para preeclampsia, siendo ésta la única indicación con soporte válido (28,29). Actualmente se requiere más información para evaluar claramente que mujeres tienen más probabilidades de beneficiarse de esta terapia, así como el momento más oportuno para iniciar el tratamiento de manera óptima (26).

Dosis bajas de ácido acetil salicílico/heparina

Dada la alta prevalencia de lesiones trombóticas en la placenta de pacientes con preeclampsia, se ha sugerido que la profilaxis antitrombótica podría mejorar el resultado del embarazo en mujeres con riesgo de una recurrencia de la enfermedad (30).

Los datos del informe de la literatura acerca de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en aquellas pacientes con un polimorfismo en la inserción / deleción (I / D) contribuyen a la recurrencia de la preeclampsia y al aumento en la resistencia de las arterias uterinas, se observó que en estas pacientes al ser tratadas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) reducían

los efectos adversos y la resistencia del flujo útero-placentario, así como también se evitaba el aumento de la presión arterial a nivel sistémico en la madre con un historial previo de preeclampsia (30,31).

En un reciente ensayo controlado aleatorio buscando a mujeres gestantes con factores de riesgo para preeclampsia (Preeclampsia anterior / RCIU), el uso de heparina de bajo peso molecular (dalteparina, peso ajustado, 4000-6000 UI / día, en o antes del 16a a 36a semana) redujo la incidencia de la preeclampsia de 23,6% a 5,5%. Se recomienda su uso en pacientes con trombofilias (30).

Conclusión

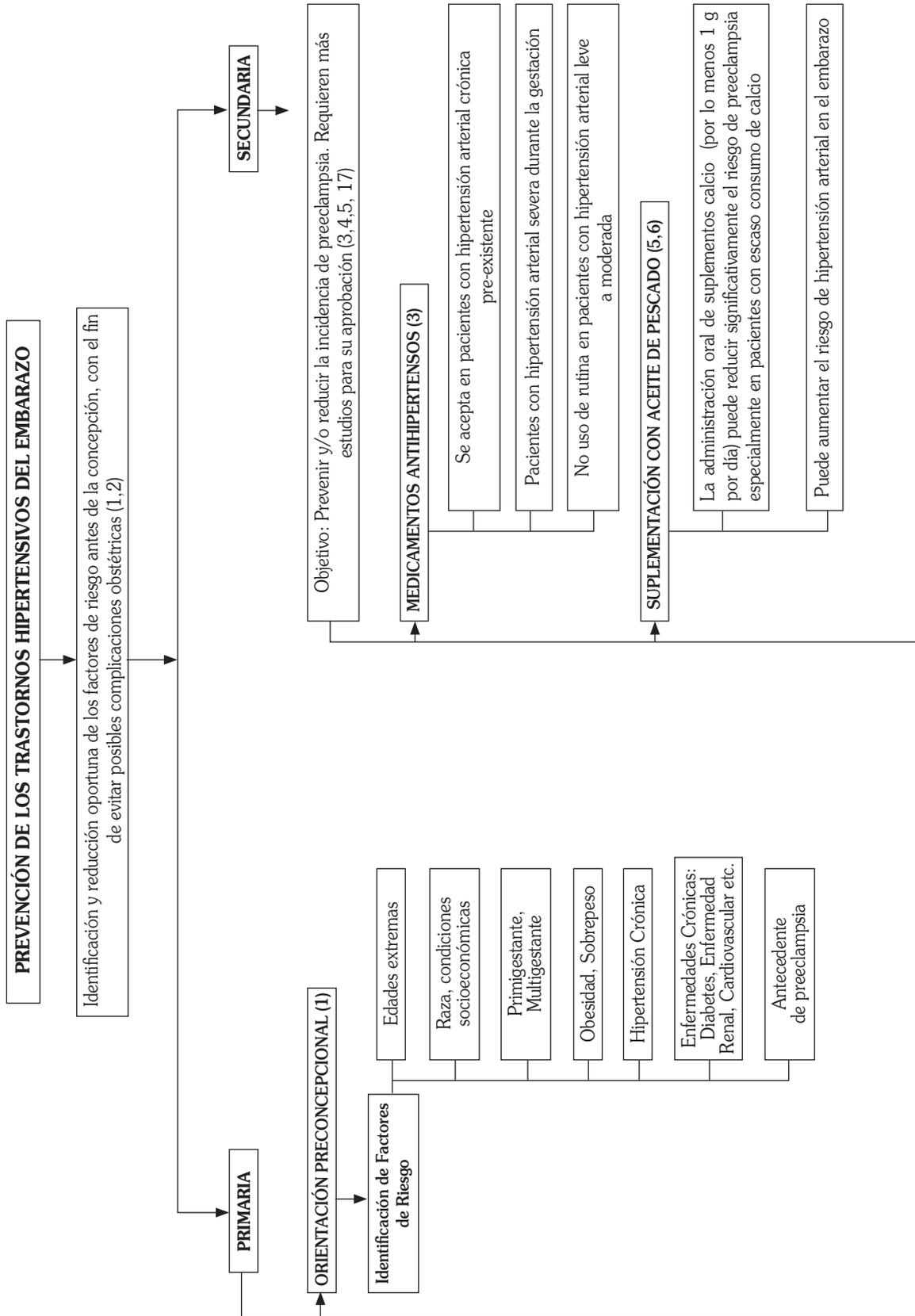
El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia actual, acerca de la prevención primaria y secundaria en los trastornos hipertensivos del embarazo, basados en la revisión bibliográfica expuesta, podemos concluir:

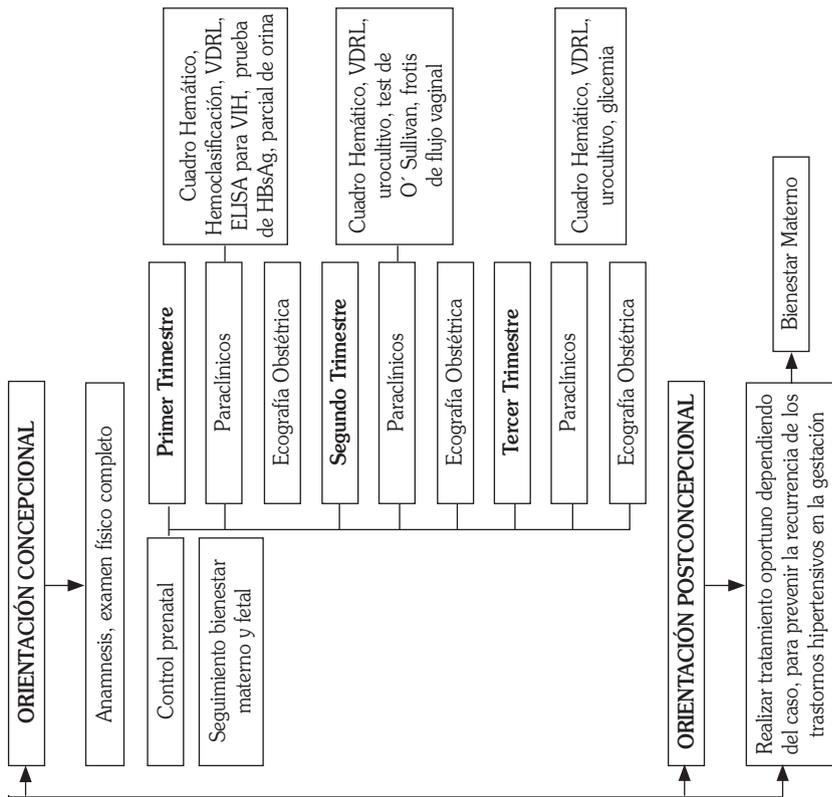
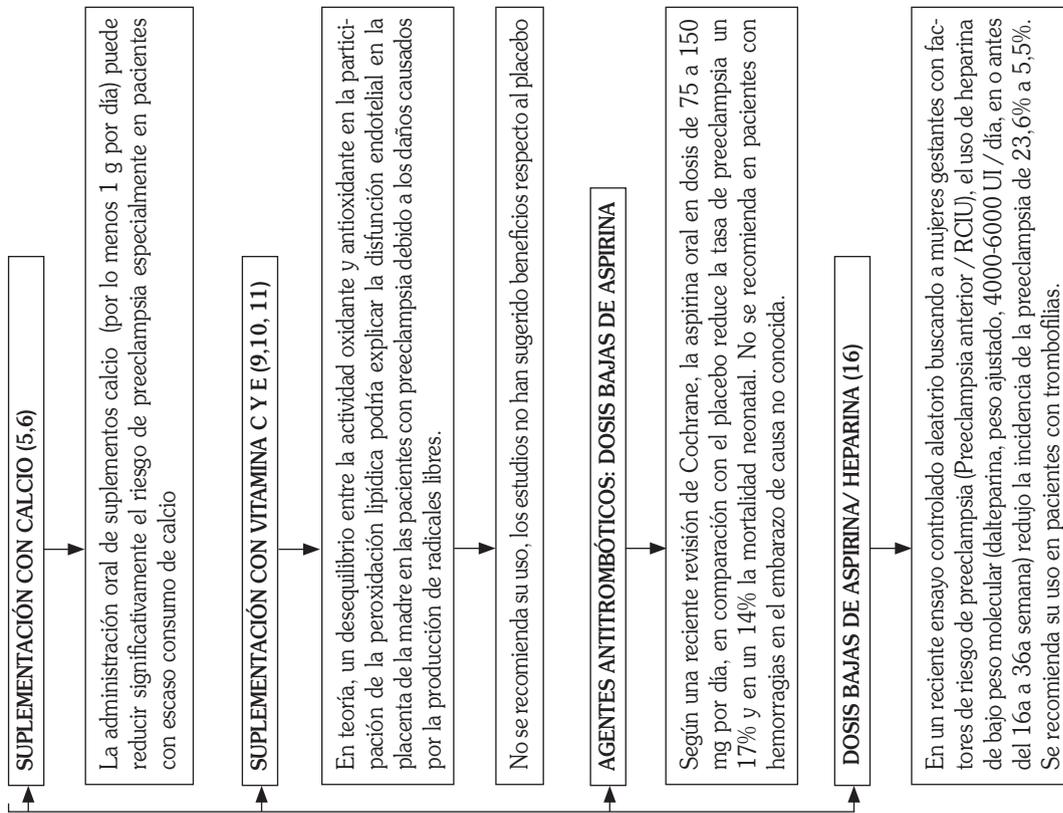
1. La prevención e identificación de los factores de riesgo en la etapa pre-concepcional y concepcional permiten identificar las gestantes en riesgo, que pueden desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, disminuyendo la morbilidad y mortalidad materno-fetal (3,4,5,10).
2. Actuar sobre puntos estratégicos, haciendo énfasis en identificar los factores de riesgo modificables, como por ejemplo: concientizar a las maternas sobre cambios en el estilo de vida, optando por realizar estrategias saludables, compensar comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad, diabetes. Etc.), factores que pueden disminuir la aparición de trastornos hipertensivos asociados al embarazo (12,13,14,15).
3. Dentro de la prevención secundaria el uso de medicamentos antihipertensivos únicamente deben pre-escribirse en casos especiales e individualizar las pacientes que requieran de esta terapia dentro de un determinado contexto, en general la evidencia ha mostrado disminución en la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes con hipertensión crónica pre-existente o hipertensión arterial severa durante la gestación, los fármacos que mayor evidencia han mostrado son los beta bloqueadores en los diferentes ensayos (16).

4. La suplementación con aceite de pescado en la actualidad no tiene suficiente evidencia que permita identificarla como factor protector, por el contrario se ha relacionado con un aumento en la aparición de pre-eclampsia por lo cual no se recomienda su utilización (17,18).
5. El uso de agentes antiplaquetarios en dosis bajas (ácido acetil salicílico), en la actualidad es controversial, existe evidencia en casos muy específicos, aunque no se ha determinado la dosis, cual es el mejor momento de inicio en la medicación, por lo que en la actualidad no se recomienda su uso rutinario (23,24,25,26).
6. La suplementación con calcio en la actualidad sigue siendo controversial. Actualmente no se recomienda como uso rutinario, sin embargo ha mostrado disminución en la aparición de trastornos hipertensivos asociados al embarazo en poblaciones con bajo consumo de calcio, en donde podrían usarse en casos específicos e individualizando las pacientes (19,20).
7. El uso de antioxidantes (vitamina C y E), en la actualidad no hay estudios conclusivos para su utilización, no se han encontrado diferencias significativas con respecto al placebo (21).
8. El uso de heparinas de bajo peso molecular han demostrado en casos muy específicos (pacientes con trombofilias), disminución en la aparición de trastornos hipertensivos asociados al embarazo, por ejemplo: el uso de dalteparina, peso ajustado, 4000-6000 UI / día, en o antes del 16a a 36a semana, ha disminuido su aparición (30,31).

En general la suplementación con aceite de pescado, calcio, vitamina C y E, o heparina no se recomiendan actualmente para la prevención de la preeclampsia, ya que no existen estudios concluyentes que sugieran su efectividad. Por otro lado, se sugiere que la aspirina en dosis bajas para la reducción de la preeclampsia se ofrecerá únicamente cuando se identifiquen factores de riesgo que sugieran su efectividad.

A continuación se muestra un flujograma con las diversas hipótesis y sus bases científicas para la prevención de estos trastornos.





Bibliografía

1. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010 Sep 30;2:327-37.
2. Noronha Neto C, Souza AS, Amorim MM. Pre-eclampsia treatment according to scientific evidence. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010 Sep;32(9):459-468.
3. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):359-72.
4. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:733-738.
5. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255. doi: 10.1136/bmj.b2255.
6. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:1-8.
7. Hermes W, Franx A, van Pampus MG, 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Jun 1; 10:28
8. Yeo S. Prenatal Stretching Exercise and Autonomic Responses: Preliminary Data and a Model for Reducing Preeclampsia. *Journal of Nursing Scholarship*, 2010;42: 113-121.
9. Yeo S. Adherence to walking or stretching, and risk of preeclampsia in sedentary pregnant women. *Research in Nursing & Health*. 2009;32(4):379-390.
10. Thangaratnam S, Coomarasamy A, Tests for predicting complications of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews.. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:38.
11. Cnossen JS, van der Post JA, Mol BW. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2006;6:29.
12. Ay E, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(4):283-8.
13. Haram K, Gjelland K. Foetal growth retardation. *Tidsskr Nor Laegeforen*.. 2007;127(20):2665-9.
14. Catalano P. M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; 140: 365-71.
15. Horvath K, Koch K, Jeitler K Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395
16. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.
17. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007;17:663-668.
18. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 301-309.
19. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI:10.1002/14651858.CD001059.pub3.
20. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and a commentary. *BJOG* 2007; 114: 933-43.
21. Lin JH, Yang YK, Liu H, Lin QD, Effect of antioxidants on amelioration of high-risk factors inducing hypertensive disorders in pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Sep;123(18):2548-54. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(18):2548-54.
22. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362: 1282-91.
23. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E Silva JL, Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*.. 2007;110(6):1311-8.
24. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Is there any scientific evidence for the prevention of preeclampsia with low-dose aspirin?: Meta-analysis versus randomized controlled trial to answer this question *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(2):179-82.
25. Winer N, Tsasaris V. Latest developments: management and treatment of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37(1):5-15.
26. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.
27. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
28. The Perinatal Antiplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaboration Steering Group on behalf of the PARIS Collaboration; The PARIS Collaboration. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005;5:7.
29. Rey E, Rivard GE. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):38-42.
30. Mello G, Parretti E, Fatini C, Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women Hypertension. *Epub* 2004 Nov 22. *Jan*;45(1):86-91. *Hypertension*. 2004;45(1):86-91.
31. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008;12(6)

RECEPTORES NUCLEARES Y SU PAPEL EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

JUAN SEBASTIÁN MONTOYA¹, JULIANA ANDREA ARTEAGA¹, LUIS C. RIBÓN V²

Resumen

La regulación de la expresión génica es crucial para el desarrollo normal y la homeostasis de los tejidos. De ahí que su disfunción pueda determinar una variedad de condiciones patológicas en los seres humanos. Una gran cantidad de evidencia ha mostrado la relevancia de un grupo de factores nucleares heterodiméricos involucrados en múltiples funciones biológicas. En respuesta a ligandos activadores, estas moléculas se unen a zonas reguladoras del genoma específicas donde modifican la actividad transcripcional de genes involucrados en las principales vías metabólicas de lípidos y carbohidratos en las células. Estas propiedades funcionales de los receptores, en especial el receptor de ácido retinoico (LXR), podría tener una relación directa con varias condiciones patológicas como dislipidemias y diabetes mellitus, entre otros factores de riesgo cardiovascular. En la presente revisión, discutimos el papel del RXR en el metabolismo de lípidos y exploramos el impacto terapéutico potencial de nuevas estrategias basadas en la modulación farmacológica de éste receptores.

Palabras clave: Receptor alfa X retinoide, receptor beta X retinoide, hiperlipidemia, diabetes mellitus.

NUCLEAR RECEPTORS AND THEIR ROLE IN THE METABOLISM OF LIPIDS

Abstract

The regulation of gene expression is crucial for the normal development and the homeostatic maintenance of body tissues. Thus, its malfunction may determine a variety of human disease conditions. A huge amount of evidence has shown the relevance of a group of heterodimeric nuclear factors involved in multiple biological functions. In response to activating ligands, these molecules bind to specific genomic regulatory regions where they can modify the transcriptional activity of several genes involved in the main metabolic pathways of lipids and carbohydrates in cells. These functional properties of these receptors, mostly, the retinoid X receptor (RXR), may have a direct relation with various disease conditions, such as dyslipidemias and diabetes mellitus, among others cardiovascular risk factors. In this review, we discuss the role of RXR in lipid metabolism and explore the potential therapeutic impact of new strategies based in the pharmacological modulation of this receptor.

Key words: Retinoid X receptor alpha, Retinoid X receptor betha, hyperlipidemia, diabetes mellitus.

Introducción

Los receptores nucleares son proteínas solubles localizadas en el citoplasma o en el núcleo celular que regulan procesos de transcripción de varios genes con funciones fisiológicas, para mantener la homeóstasis metabólica (1). Los receptores nucleares se caracterizan por su

constitución modular o en dominios, cuyo número varía de cuatro a cinco (Ver Figura 1A), y el mecanismo de regulación transcripcional se explica en la Figura 1B (2). El receptor X del hígado (LXR) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que comprenden distintos factores de transcripción activados por ligandos y regula la transcripción de genes unidos obligatoria-

¹ Estudiante VII semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

² Docente de Química Metabólica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Juan Sebastián Montoya Morales, juanmontoyase@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00.

mente con el receptor de ácido retinoico (RXR) (1). Existen dos subclases de este receptor, LXR α y LXR β , las cuales comparten una homología de 78% en sus cadenas aminoacídicas (3). El LXR α se expresa principalmente en los tejidos involucrados en la homeostasis de los lípidos tales como el hígado, intestino, tejido adiposo y macrófagos, mientras que LXR β se expresa ubicuamente en los tejidos del cuerpo (4).

El LXR juega un papel indispensable en el control del metabolismo de lípidos, actuando como reguladores en el metabolismo de colesterol y ácidos grasos a través de distintas rutas. En esta revisión, se discute el potencial terapéutico detrás del desarrollo de agonistas del LXR, y la importancia del desarrollo de moléculas que incrementen los efectos benéficos del LXR, como la cardioprotección y el tratamiento de síndrome metabólico.

Ligandos del LXR

Debido a que sus ligandos entonces eran desconocidos, el LXR fue inicialmente clasificado como un receptor nuclear huérfano, sin embargo, en los siguientes años, algunos ligandos fisiológicos han “adoptado” este receptor. Estos son en especial, derivados oxidados del colesterol denominados oxisteroles como el 22(R)-hidroxicolesterol y 20(S)-hidroxicolesterol (intermediarios en la síntesis de hormonas esteroideas); el 24(S), 25-epoxicolesterol (abundante en hígado), 24(S)-hidroxicolesterol (es producido por el encéfalo, y es el oxisterol más abundante en el plasma) (1,2), como también esteroides precursores del colesterol (5,6).

Funciones metabólicas del LXR

Entre las funciones del receptor LXR se describen:

1. Operar como sensor de colesterol y regulador de una variedad de genes asociados con el transporte reverso del mismo.
2. Incrementar los niveles de HDL circulantes.
3. Aumentar el catabolismo de colesterol en ácidos biliares a través de las proteínas ABCG5 y ABCG8.
4. Inhibir la absorción intestinal de colesterol y además, aumentar la expresión de proteínas ABCA1 y ABCG1 las cuales estimulan el eflujo fuera de los

macrófagos, el transporte en suero y su captación hepática por enzimas como la apolipoproteína C, lipoproteína lipasa, proteína transportadora de fosfolípidos y proteína transportadora de ésteres de colesterol (7).

No obstante, a pesar de los efectos positivos sobre el metabolismo del colesterol y ácidos grasos se ha demostrado que los agonistas sintéticos de LXR también pueden inducir la lipogénesis, causando un aumento en la concentración de triacilgliceroles plasmáticos y esteatosis hepática, se cree, debido a una inducción de la expresión hepática de SREBP1c, lo que a la vez incrementa la expresión de genes que sintetizan ácidos grasos (8). Por ende, y considerando la importancia de las dislipidemias como riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y subsecuentemente de enfermedad cardiovascular, la activación de la vía del LXR como tratamiento para enfermedad para aterosclerosis ha sido cuestionada (9), a pesar de la irrefutable evidencia a favor del LXR mostrada en modelos animales (10, 11).

LXR y la homeóstasis de colesterol

A pesar de que el colesterol es un componente esencial en las membranas celulares como también para la síntesis de hormonas esteroideas y la formación de bilis, su exceso en el ámbito celular puede resultar nocivo y desencadenar el desarrollo de aterosclerosis y subsecuente de aparición de enfermedad cardiovascular. Por esto, es necesario un control apropiado sobre la homeóstasis de colesterol, proceso en el cual LXR juega un papel preponderante.

El colesterol se puede obtener de la dieta o de la síntesis endógena y es esta la principal fuente en los humanos. Entre sus funciones, el tejido hepático, se encarga de regular la síntesis de novo de colesterol, la excreción en la vesícula biliar, la secreción dentro de la sangre como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la formación de ésteres de colesterol y a la vez, actúa como reservorio del colesterol, mientras que el intestino regula la absorción y la excreción de este (14). Los LXR se encargan de la regulación génica de ambos procesos de obtención (9).

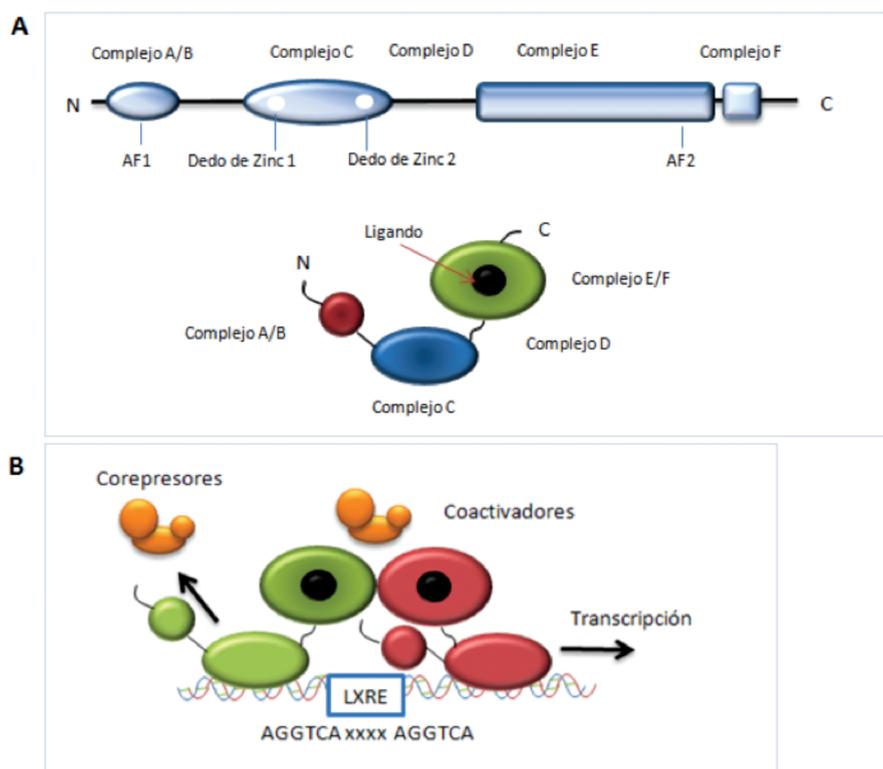


Figura 1. A. El dominio A/B en el extremo amino terminal (N-terminal) es también denominado modulador o de transactivación, De él depende la activación de la maquinaria general de transcripción, llamada función de activación 1 (AF1)¹². El dominio C o dominio de unión al DNA junto con el dominio de unión a ligando representan los dos dominios más conservados en la estructura de los receptores nucleares¹³. El dominio de unión al DNA permite la unión del receptor nuclear al elemento de respuesta localizado en el promotor. Conectando al dominio de unión al DNA y el dominio de unión a ligandos se encuentra el dominio D, que recibe dada su flexibilidad el nombre de “bisagra”. El dominio E/F también conocido como dominio de unión a ligandos alberga la principal región de dimerización, permitiendo a moléculas de distintos receptores la formación de dímeros y así activar la transcripción. **B.** El LXRE consiste en dos secuencias de seis nucleótidos (AGGTCA) separados por cuatro bases (elemento DR-4). El complejo LXR/RXR es también denominado “heterodímero permisivo) el cual puede ser activado por ligandos propios de cada uno de los miembros de manera independiente. En la ausencia de ligandos, el LXR recluta complejos de corepresores los cuales son intercambiados por coactivadores cuando se activa el receptor. Modificado de: *Annu Rev Med.* 2006; 57: 313-29.

LXR y la absorción de colesterol derivado de la dieta

Con respecto al colesterol absorbido en el intestino, este puede provenir de la dieta, la bilis y la descamación intestinal. La enzima colesterol ester hidrolasa es la responsable de liberar el colesterol de la dieta al intestino para que allí pueda ser absorbido por las micelas en la membrana en cepillo del enterocito (1, 15). El colesterol es transportado de la luz intestinal al citoplasma por el NPC1L1, cuya expresión en la membrana apical está regulada por LXR (16). Un estudio reciente desarrollado in vitro, utilizando enterocitos humanos demostró que la expresión de NPC1L1 en la membrana es regulada negativamente por el LXR, así disminuyendo la cantidad de colesterol absorbido (17).

La cantidad absorbida de colesterol está controlada por la familia de transportadores ABC que se localizan en la membrana apical de los enterocitos, específicamente los transportadores ABCG5/G8, de manera que vierten el colesterol a la luz intestinal, mientras que el transportador ABCA1 provee de colesterol a las HDL a partir del colesterol contenido en los enterocitos (1, 14, 16). Los genes que codifican para estos transportadores también son blancos del LXR (17).

LXR y la regulación del metabolismo hepático de lípidos
Los LXR también promueven la actividad en el hepatocito. Por ejemplo incrementan la excreción y el catabolismo del colesterol regulando positivamente genes como el Cyp7a1 el cual codifica la colesterol 7 alfa hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de

ácidos biliares a partir de colesterol y los transportadores ABCG5 y ABCG8 quienes se encargan de movilizar el colesterol desde el hepatocito a la luz intestinal (18). De esta manera, un aumento en los niveles de colesterol hepático incrementa la concentración de ligandos LXR derivados del colesterol, promoviendo el catabolismo de colesterol a ácidos biliares y su posterior excreción; esta hipótesis ha sido confirmada en roedores (19).

Además de los efectos en el metabolismo del colesterol la activación de agonistas de LXR, también incrementa la expresión de genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos incluyendo el regulador transcripcional principal de su síntesis, SREBP1c. Adicionalmente, el LXR regula distintos genes que codifican para enzimas involucradas en el metabolismo de ácidos grasos como FAS y la estearil desaturasa 1 (SCD-1) (20).

LXR en el transporte reverso de colesterol

La eliminación de colesterol del organismo ocurre casi exclusivamente en el hígado. Así, resulta lógico que el exceso de colesterol desde otros tejidos deba ser transportado vía HDL al hígado para su excreción a través de la bilis, éste proceso es conocido como transporte reverso de colesterol. El papel del LXR en el flujo de

colesterol ha emergido como una potencial estrategia para el tratamiento de la aterosclerosis debido a que los LXR están implicados en éste proceso de excreción (21).

Un ejemplo es el gen codificante del ABCA1, el cual media el primer paso en el transporte reverso de colesterol consistente en transferirlo (junto con fosfolípidos) desde la membrana plasmática hasta la apolipoproteína AI libre de lípidos (22). Una deficiencia en la síntesis de ésta proteína de membrana guía una condición patológica caracterizada por deficiencia de HDL que resulta en la acumulación de colesterol en el macrófago y mayor riesgo de aterosclerosis conocida como la enfermedad de Tangier (23).

Los LXR también tienen un impacto sistémico en los niveles de colesterol al disminuir la absorción intestinal de colesterol e incrementar la excreción biliar a través de la regulación de los transportadores ABCG5 y ABCG8. Una mutación en cualquiera de los dos transportadores produce sitosterolemia, caracterizada por la absorción anormal de sitosteroles e hiperabsorción de colesterol. La actividad de los LXR también incrementa la formación de ácidos biliares al regular positivamente al citocromo P450-7a, el cual cataliza la primera reacción limitante en la conversión de colesterol a ácidos biliares (24).

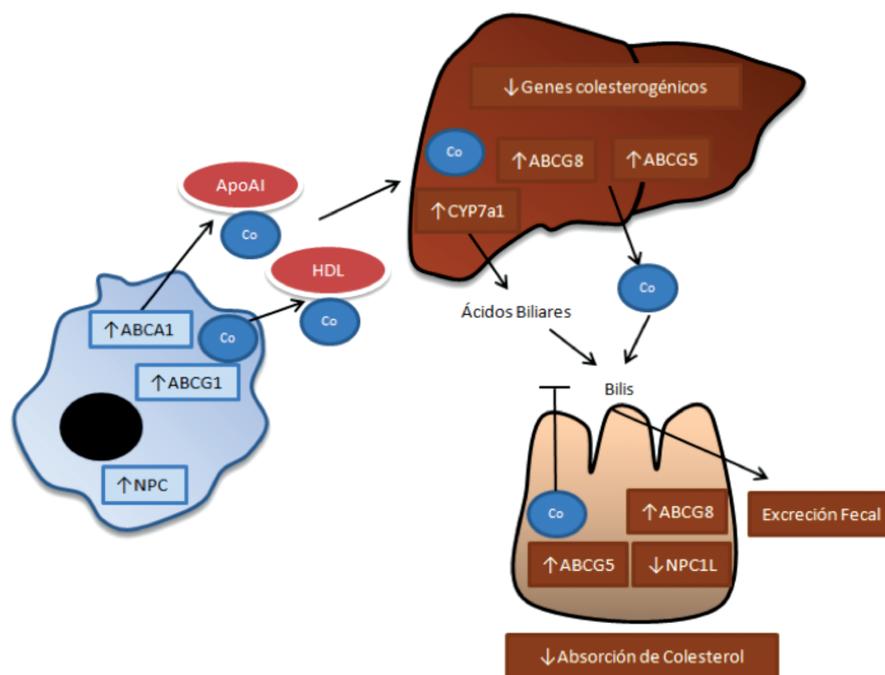


Figura 2. Papel del LXR en la homeostasis de colesterol. Co: (Colesterol), HDL: (Lipoproteína de alta densidad), NPC: (Niemman Pick type C), ABCA1 (ATP-binding cassette subfamily A type 1), ABCG1 (ATP-binding cassette subfamily G type 1), ABCG8 (ATP-binding cassette subfamily G type 8), APOAI (Apolipoproteína AI), CYP7a1 (Citocromo P450 7a1). . Modificado de: *Annu Rev Med.* 2006; 57: 313-29.

El LXR como blanco terapéutico

LXR y la aterosclerosis

La acumulación de colesterol LDL por los macrófagos en las paredes del endotelio vascular es un evento que aporta al desarrollo de aterosclerosis y se ha sugerido que revertir este proceso sacando colesterol de la célula espumosa tendría un efecto inhibitorio en la progresión de esta enfermedad (25). La identificación de los LXR como un regulador del transporte reverso de colesterol en macrófagos permitió comprobar la veracidad de esta hipótesis al trasplantar un ratón irradiado apoE^{-/-} y Ldlr^{-/-} con la médula ósea de un ratón LXR alfa ^{-/-} y LXR beta ^{-/-} se demostró que una delección genética de LXR en las células hematopoyéticas se traduce en un aumento del riesgo de la aterosclerosis en modelos roedores (26). Adicionalmente el tratamiento de un ratón apoE^{-/-} y Ldlr^{-/-} con agonistas sintéticos del LXR, guía a una reducción de la aterosclerosis. Juntos, la combinación de análisis genético y farmacológico demostró la actividad antiaterogénica de los LXR. Estudios subsecuentes que combinaron trasplante de médula ósea con agonistas sintéticos de LXR demostraron que la actividad de estos en los macrófagos es necesaria para un efecto antiaterogénico de los ligandos de estos receptores (25).

La habilidad de los LXR para regular el transporte reverso de colesterol, provee una explicación clara para la actividad antiaterogénica de los ligandos de LXR. Sin embargo se han propuesto otras vías para explicar el efecto antiaterogénico de este receptor nuclear. Por ejemplo, experimentos usando macrófagos cultivados, demostraron q los agonistas de LXR también pueden inhibir varios genes pro inflamatorios incluidos iNOS, COX2 y MMP9 (22,27). Además de la actividad anti inflamatoria, la activación de LXR en los macrófagos se ha comprobado reduce el estrés en el retículo endoplásmico en respuesta a lípidos oxidados a través de una regulación positiva de la síntesis de ácidos grasos (28). Debido a que niveles elevados de colesterol en el macrófago, la inflamación y estrés en el retículo endoplásmico contribuyen al desarrollo de aterosclerosis, no es aún claro cuál de estas vías reguladas por LXR es la que se relaciona con la actividad antiaterogénica de los ligandos. Estudios posteriores que aclaren estos hechos serán críticos para el desarrollo de ligandos de LXR efectivos como tratamiento para la enfermedad cardiovascular (25).

Regulación del metabolismo hepático de lípidos

Los LXR también poseen actividad a nivel hepático. Por ejemplo promueven la excreción y el catabolismo del colesterol regulando positivamente genes como el Cyp7a1 el cual codifica el colesterol 7 alfa hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol y los transportadores ABCG5 y ABCG8 los cuales se encargan de movilizar el colesterol desde el hepatocito a la luz intestinal (18). De esta manera, un aumento en los niveles de colesterol hepático promueve una elevación en la concentración de ligandos LXR derivados del colesterol resultando en el catabolismo de colesterol a ácidos biliares y su posterior excreción, esta hipótesis ha sido confirmada en roedores (19).

Además de los efectos en el metabolismo del colesterol la activación de agonistas LXR también incrementa la expresión de genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos incluyendo el regulador transcripcional principal de su síntesis, SREBP1c. Adicionalmente el LXR regula distintos genes que codifican para enzimas involucradas en el metabolismo de ácidos grasos como FAS y la esteroil desaturasa 1 (SCD-1) (19).

LXR y Diabetes

De la mano con la regulación positiva de la síntesis de ácidos grasos, la activación del LXR también reprime la expresión de genes que codifican para las enzimas de la gluconeogénesis a nivel hepático como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa 6 fosfatasa además de inducir la expresión de GLUT 4 en el tejido adiposo, de esta manera la activación del LXR imita la acción de la insulina. Esta actividad de tipo insulinoide ha sido comprobada en roedores con diabetes mellitus II donde se presentó una disminución de los niveles hepáticos y plasmáticos de glucosa (20). El mecanismo de dicha actividad sensibilizante de la secreción de insulina podría radicar en la presencia de LXR en las células beta pancreáticas, principalmente LXR beta, cuya activación podría incrementar la expresión del gen de la insulina (21).

Conclusiones

La enfermedad cardiovascular constituye un importante problema de salud en la actualidad, a pesar de avances significativos en el tratamiento de algunos componentes de estos trastornos letales. Una barrera para el abordaje eficaz de la problemática se refiere a la falta de compren-

sión de los mecanismos que convergen para conducir la patogénesis, un buen ejemplo de esta complejidad es la enfermedad cardiovascular relacionada con trastornos metabólicos frecuentes como la diabetes. Existe evidencia en la actualidad, que las distintas formas de enfermedades cardiovasculares impulsado por el estado diabético implica la interacción de las alteraciones metabólicas con la inflamación crónica, junto con los determinantes tradicionales como la hipertensión (26). Los eventos que conectan estos procesos patológicos deben ser definidos para delinear completamente los mecanismos de la enfermedad y para identificar nuevos objetivos farmacológicos.

Una explosión de nueva información ha puesto de manifiesto que la superfamilia de los receptores nucleares sirve un papel central en dirigir los programas de regulación de genes que controlan el metabolismo, la inflamación y una gran cantidad de procesos biológicos y fisiológicos. En especial, la actividad antiaterogénica, antiinflamatoria y antidiabética del LXR subrayan el potencial terapéutico de pequeñas moléculas que regulan la actividad metabólica; sin embargo, la experiencia con esta familia de receptores nucleares también ilustra la dificultad de apuntar a estos receptores para regular el metabolismo. La habilidad de los agonistas de LXR para reducir la aterosclerosis a pesar del incremento de los lípidos plasmáticos como efecto secundario ha despertado el interés en los LXR como blanco terapéutico para enfermedad cardiovascular. No obstante, un tratamiento que eleva los lípidos no es una opción viable para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Por esta razón, son necesarias nuevas aproximaciones terapéuticas que logren separar la actividad benéfica de los ligando de LXR de sus efectos adversos. Por ejemplo, hace poco se identificó un nuevo agonista de LXR, el AZ786, el cuál logró inhibir la progresión de la aterosclerosis presumiblemente aumentando el transporte reverso de colesterol sin inducir efectos lipogénicos en el hígado e hipertrigliceridemia (29). El futuro desarrollo de ligandos específicos para subtipos de LXR proporcionará las herramientas críticas para la definición de los mecanismos de distintas funciones del LXR α y LXR β , y podrá proporcionar fármacos candidatos con mejores perfiles terapéuticos. Además, el desarrollo de nuevos ligandos que poseen propiedades de agonistas y antagonistas específicas para ciertos tejidos ofrece otra vía prometedora para el desarrollo de moléculas útiles para el tratamiento de patologías cardiovasculares.

Bibliografía

1. Baranowski M. Biological role of Liver X Receptors. *J Nutr Biochem* 2008; 59: 31-55.
2. Beaven SW, Tontonoz P. Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 313-29.
3. Ulven S, Dalen K, Gustafsson J, Nebb H. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73: 59-63.
4. Repa J, Mangelsdorf D. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16: 459-81.
5. Yang C, McDonald J, Patel A, Zhang Y, Umetani M, Xu F, et al. Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands. *J Biol Chem.* 2006; 281 (38): 27816-2.
6. Heverin M, Meaney S, Brafman A, Shafir M, Olin M, Shafaati M, et al. Studies on the cholesterol-free mouse: strong activation of LXR-regulated hepatic genes when replacing cholesterol with desmosterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(10): 2191-7.
7. Shulman A., Mangelsdorf D. Retinoid X Receptor Heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 604-615.
8. Rader D. Liver X Receptors and Farnesoid X Receptors as Therapeutic Targets. *Am J Cardiol.* 2007; 100(11): 15-19.
9. Fievet C, Staels B. Liver X receptor modulators: Effect on lipid metabolism and potencial use in the treatment of atherosclerosis. *Biochem Pharmacol.* 2007; 77: 1316-1327.
10. Peng D, Hiipakka R, Dai Q, Guo J, Reardon C, Getz G, et al. Antiatherosclerotic effects of a novel synthetic tissue selective steroidal liver X receptor agonist in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 327(2): 332-42.
11. Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer T, Becker T, Uray G, Miyazaki M, et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE-deficient mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 2009; 50(2): 312-326.
12. Renaud J., Moras D. Structural studies on nuclear receptors. *Cell Moll Life Sci.* 2000; 57: 1748-1769.
13. Nikolenko J., Krasnov A. Nuclear Receptors: Structure and Mechanism of Action. *Russian Journal of Genetics* 2007;43: 234-240.
14. Navarro V, Zabala A, Gómez S, Potillo M. Metabolismo del colesterol: bases actualizadas. *Revista española de obesidad.* 2009; 7: 360-384.
15. Lammert F, Wang H. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *J Gastroenterol.* 2005; 129: 718 - 734.
16. Brunham L, Kruit J, Iqbal J, Fievet C, Timmins J, Pape T, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest.* 2006; 116(4): 1052-62.
17. Duval C, Touche V, Tailleux A, Fruchart J, Fievet C, Clavey V, et al. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is downregulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340(4): 1259-63.
18. Sandoval A, Manzur F, Gómez D, Gómez C. Receptores nucleares y metabolismo de lípidos: implicaciones cardiovasculares. *Revista colombiana de cardiología.* 2009; 16(1): 29-34.
19. Sonoda J, Pei L, Evans R. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. *FEBS letters.* 2008; 582: 2-9.
20. Schulman I. Nuclear receptors as drug targets for metabolic disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62: 1307- 1315.
21. Tall A, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008; 7: 365- 375.

22. Bradley M, Tontonoz P. LXR: a nuclear receptor target for cardiovascular disease. *Drug Discov Today*. 2005; 2(2): 97-103.
23. Orso E. Transport of lipids from Golgi to plasma membrane is defective in tangier disease patients and ABC1-deficient mice. *Nat. Genet*. 2000; 24: 192-196.
24. Bradley M., Tontonoz P. LXR: A nuclear receptor target for cardiovascular disease?. *Drug Discov Today*. 2005; 2: 97-103.
25. Sean J, Tontonoz P. LXRs: New therapeutic targets in atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003; 3(2): 192-197.
26. Cortez V, Quezada N, Rigotti A, Maiz. Nuevos receptores nucleares heterodiméricos: reguladores metabólicos con impacto en fisiopatología y su proyección terapéutica en dislipidemias y diabetes mellitus. *Rev Med Chile*. 2005; 133: 1483-1492.
27. Ricote M, Valledor A, Glass C. Decoding Transcriptional Programs Regulated by PPARs and LXRs in the Macrophage: Effects on Lipid Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:230-239.
28. Erbay E, Babaev V, Mayers J, Makowski L, Charles K, Snitow M, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat. Med*. 2009; 15: 1383- 1391.
29. Van der Hoorn J, Lindén D, Lindahl U, Bekkers M, Voskuilen M, Nilsson R. Low dose of the liver X receptor agonist, AZ876, reduces atherosclerosis in APOE3Leiden mice without affecting liver or plasma triglyceride levels. *Br J Pharmacol*. 2011;162(7):1553-63.

SÍNDROME DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: SUSTRATOS MORFOLÓGICOS Y NEUROQUÍMICOS

JUAN S. MONTOYA M.¹, BEATRIZ PESCADOR VARGAS M.Sc.²

Resumen

El síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA) es una patología debilitante y prevalente diagnosticada en base a niveles persistentes de hiperactividad, inatención e impulsividad inadecuados para el grado de desarrollo del niño. La etiología y la fisiopatología aún no están dilucidadas del todo. Existe evidencia de una base genética para el trastorno aunque es probable que involucre varios genes con efectos individuales pequeños. También existen diferencias en las dimensiones de los lóbulos cerebrales, corteza prefrontal, ganglios basales, y vermis cerebelosa. Además, existiría una disminución global del consumo cerebral de glucosa, especialmente en la corteza premotora y corteza superior frontal, en los adultos con SDAHA respecto a controles, lo que implicaría una disminución del metabolismo y de la actividad neuronal en éstas zonas.

Se evidencia la hipofunción de los circuitos de dopamina y noradrenalina, encargados de la atención y la inhibición de respuestas verbales y motoras y los mecanismos de reforzamiento; aunque también el papel de la serotonina y la acetilcolina parece ser importante. Toda esta información en conjunto apunta a que existe un sustrato funcional orgánico claramente definido, en el que se entremezclan factores biológicos, bioquímicos y ambientales, que moldean las manifestaciones finales y la presentación clínica propia de cada individuo.

Palabras clave: Síndrome de déficit de atención con hiperactividad, receptores de dopamina, acetilcolina, catecolaminas, noradrenalina, GABA-A, ganglios basales.

ATTENTION-DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: MORPHOLOGIC AND NEUROCHEMICAL SUBSTRATES

Abstract

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent and debilitating disorder diagnosed on the basis of persistent and developmentally-inappropriate levels of hyperactivity, inattention and impulsivity. The etiology and pathophysiology of ADHD is incompletely understood. There is evidence of a genetic basis for the disorder but is likely to involve several genes with small individual effects. There are also differences in the size of the cerebral lobes, prefrontal cortex, basal ganglia, and cerebellar vermis. In addition, there would be an overall decrease of cerebral glucose consumption, especially in the premotor cortex and superior frontal cortex in adults with ADHD compared with controls, implying a decrease in metabolism and neuronal activity in these areas.

There is evidence of hypofunction of dopamine and noradrenaline circuits, responsible for attention and response inhibition and motor and verbal reinforcement mechanisms, but also the role of serotonin and acetylcholine appears to be important. All this evidence suggests that there is a clearly defined organic functional substrate, which intermingle biological, biochemical and environmental factors that shape the final manifestations and clinical presentation of the each individual person.

Key words: Attention-deficit hyperactivity disorder, Receptors Dopamine, Norepinephrine, Acetylcholine, Catecholamines, noradrenaline, GABA-A, ganglia basal.

¹ Estudiante VII semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

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

Correspondencia: Juan Sebastián Montoya Morales, juanmontoyase@hotmail.com. Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00.

Introducción

El síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA) es un trastorno neuroconductual frecuente que comienza en la infancia y por lo general persiste en la edad adulta. Éste se caracteriza por hiperactividad, impulsividad e inatención, inadecuadas para el grado de desarrollo del niño, dando lugar a alteraciones funcionales en el contexto académico, familiar y social (1). El SDAHA constituye en la actualidad, uno de los diagnósticos más frecuentes en la neuropsiquiatría infantil, aunque también uno de los más discutidos debido a la heterogeneidad del trastorno (2). El diagnóstico se basa en los criterios publicados por el *Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders, Forth Edition* (DSM IV), que incluyen la descripción de 9 síntomas por cada dominio (inatención e hiperactividad/impulsividad). Además se han definido distintos subtipos de la enfermedad. No todos los síntomas deben estar presentes para el diagnóstico: son suficientes 6/9 en cualquier dominio o en ambos si se trata de un subtipo combinado (1).

Esta entidad patológica ha despertado un gran interés entre las distintas ramas de la investigación científica, y aunque aún existe un sin número de enigmas por resolver, hoy día está claro que el SDAHA corresponde a un trastorno neurobiológico real, en el que se entremezclan factores biológicos y ambientales, que moldean las manifestaciones finales y la presentación clínica propia de cada individuo. El objetivo principal de la presente revisión, es discutir la evidencia disponible actualmente respecto al sustrato funcional orgánico detrás del SDAHA.

Epidemiología

Para la comparación de datos obtenidos en los estudios, explicables por los diversos criterios diagnósticos y métodos de evaluación empleados; el último reporte del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) indica que la frecuencia en el grupo etario de 5-17 años podría ser del 9%; siendo mucho más frecuente en hombres (12%) que en mujeres (5%), y en estratos socioeconómicos bajos (21%) comparado con estratos altos (8%) (2). Un reporte previo indicó que la incidencia de SDAHA aumentó un 3% por año de 1997 a 2006 en Estados Unidos (3). En Colombia la prevalencia estudiada en el mismo grupo etario se estima de 16-20.1% según varios estudios (4-7), particularmente alto comparado con la prevalencia mundial reportada de 3-6% (8).

Etiología

Los factores genéticos desempeñan un rol importante en la etiología del SDAHA. Los estudios claramente indican una contribución genética familiar importante (9), por ejemplo, en gemelos se ha estimado que aproximadamente el 80% heredan el desorden (10). También se reconoce que dicha carga genética tiene que involucrar mutaciones en múltiples genes, puesto que ningún gen individual puede explicar las ricas manifestaciones de la entidad. Las variaciones más estudiadas son el receptor de dopamina 4 (D4) (11), y en el transportador de dopamina (DAT1)(12), estudios que han sido replicados (13), pero que solamente ejercen individualmente efectos débiles, y no son suficientes ni necesarios para el desarrollo del SDAHA(14). Una revisión de todos los estudios genéticos moleculares en SDAHA de 1991 al 2004 concluyó que existen asociaciones significativas de 4 genes con SDAHA: los receptores de dopamina D4 y D5, y los transportadores de dopamina y serotonina (14). Además, hay asociación con los genes de SNAP-25, DBH y HTR1B (15,16).

Cada vez se acumula más evidencia en favor de un interacción entre factores genéticos y ambientales (17). Sin reducir la importancia de factores genéticos, los factores ambientales también aumentan el riesgo para el SDAHA (18), como por ejemplo, la exposición al plomo o a bifenilos policlorados (PCBs) durante la infancia, sin que éstos sean específicos del trastorno (19). Por ejemplo, en un estudio, los niños expuestos a tabaco prenatal y homocigotos para un alelo específico del DAT1 tenían mayor riesgo de desarrollar hiperactividad e impulsividad, mientras que tomados por separado estos factores no eran significativos (20). En otro estudio se encontró una relación similar entre el gen del DAT1 y la exposición prenatal a alcohol, que incrementaba el riesgo de SDAHA (13).

Neuroanatomía del SDAHA

Una adecuada evaluación de la anatomía cerebral en el SDAHA requiere un apropiado conocimiento del desarrollo cerebral normal, que gracias al avance de técnicas imagenológicas, principalmente la resonancia magnética ha sido en su mayoría dilucidado. A pesar de que el 90% del volumen cerebral de un adulto ya se tiene a los 5 años, existen cambios pronunciados durante este tiempo de mayor relevancia a nivel subcortical, la sustancia blanca y la sustancia gris (21-23). El proceso de mielinización durante el desarrollo se refleja

en el aumento lineal de la sustancia blanca de manera homogénea, aunque dicha homogeneidad no existe en el desarrollo del cuerpo calloso, el cuál se desarrolla en su parte anterior en la niñez, seguido de un desarrollo de la parte posterior durante la adolescencia (21). El desarrollo de la sustancia gris, por el contrario, es en general heterogéneo; la región frontoparietal alcanza su pico de volumen alrededor de los 12 años, mientras la región temporal lo alcanza a los 16 años (22). El volumen de la sustancia gris aumenta de manera continua hasta la mitad de la adolescencia, antes de disminuir hacia la parte final de la misma (22,23).

Las anomalías neuroanatómicas en el SDAHA pueden dividirse en 4 conforme con la literatura actual disponible: anomalías del volumen global, prefrontales, ganglio-basales y cerebelosas.

Anormalidades globales. El cerebro de los niños con SDAHA es significativamente más pequeño al ser comparados con los cerebros de niños sanos de la misma edad; dicha diferencia se mantiene durante la adolescencia (24). En un estudio con 291 niños con SDAHA, se evidenció una reducción de los cuatro lóbulos en niños con SDAHA, particularmente el hemisferio derecho es de 3-5% más pequeño, así también existe una disminución significativa del volumen del cerebelo y no de predominio fronto-estriado como se pensaba en un principio (24).

Este estudio incluyó una gran cantidad de niños con SDAHA que no recibían tratamiento medicamentoso al momento, lo que sugiere que los hallazgos imagenológicos dependen mayoritariamente del proceso fisiopatológico de la entidad más que efectos derivados de la terapia. También existe evidencia que tanto la sustancia gris como blanca se encuentran disminuidas en SDAHA (25,26).

Anormalidades prefrontales. La corteza frontal puede dividirse en 5 regiones funcionales: la prefrontal (orbital, dorsolateral y mesial), premotora y motora (25). La lesión orbito-frontal se asocia con impulsividad y desinhibición social, mientras la lesión dorsolateral se relaciona con disfunción de la memoria de trabajo, la planeación, organización y déficit de atención; y la lesión de la región mesial ocasiona enlentecimiento del comportamiento espontáneo y falta de fluencia. Las cortezas motora y premotora tienen que ver con el procesamiento motor elemental y secuencial, respectivamente. Según la hipótesis prefrontal del SDAHA, el trastorno se deriva de la disfunción de causa desconocida del área prefrontal, en

especial, el área dorsolateral y prefrontal. La evidencia que soporta esta hipótesis proviene de pacientes con lesiones del área prefrontal con un cuadro clínico similar al SDAHA y de la experimentación animal (27,28). Normalmente la región prefrontal derecha es ligeramente mayor que la izquierda (29). Sin embargo, en el SDAHA esta región tiende a ser más simétrica (30), y se asocia a disminución de la sustancia gris y blanca en el área prefrontal bilateral (31).

Anormalidades ganglio-basales. Los núcleos de los ganglios basales se dividen en varios grupos funcionalmente distintos. El primero y el más grande se denomina cuerpo estriado, que incluye el núcleo caudado y el putamen. Estas dos subdivisiones del cuerpo estriado comprenden la zona de aferencias de los ganglios basales, siendo sus neuronas el destino de la mayor parte de las vías que alcanzan este complejo desde otras partes del encéfalo, en especial de la corteza prefrontal (32). Los destinos de los axones que provienen de la corteza son las dendritas de una clase de células denominadas neuronas espinosas medianas en el cuerpo estriado. Los axones que nacen en las neuronas espinosas medianas convergen sobre neuronas en el globo pálido (interno y externo) y la porción reticular de la sustancia nigra (32). Éstos son las fuentes principales de eferencias del complejo de los ganglios basales (32, 33). Una lesión del cuerpo estriado es una hipótesis plausible para explicar las manifestaciones del SDAHA por varias razones, en primer lugar el cuerpo estriado se ubica en la zona límite de irrigación, y está expuesta a compromiso circulatorio, por ejemplo, es vulnerable a complicaciones hipóxicas perinatales, las cuáles ocurren con mayor frecuencia en SDAHA (33). En segundo lugar, la experimentación animal demuestra que lesiones del cuerpo estriado ocasionan hiperactividad, pobre rendimiento en actividades que impliquen la utilización de memoria de trabajo y respuesta deficiente a la inhibición de tareas (34). Tercero, el cuerpo estriado es una de las fuentes más ricas de sinapsis dopaminérgicas, siendo la dopamina importante en la regulación de las funciones del cuerpo estriado. Finalmente, los medicamentos estimulantes utilizados para el tratamiento de la entidad tienen efectos directos sobre el cuerpo estriado (35).

En la actualidad, un acúmulo grande de evidencia por imágenes apoya el papel de los ganglios basales en el desarrollo de SDAHA. Varios estudios han mostrado disminución significativa de la totalidad del caudado o solo de la cabeza, ya sea en el lado derecho o izquierdo (35-38). El putamen es una región de los ganglios basales que se asocia con las regiones motoras primarias y suplementarias, las cuales pueden contribuir a los síntomas motores del

SDAHA (38). Los estudios volumétricos del putamen han mostrado resultados ambiguos, y los estudios hasta ahora publicados no han encontrado diferencias significativas en el volumen de éste (25, 39). Los estudios respecto al globo pálido han mostrado que los niños con SDAHA tienen un volumen menor de este núcleo en cualquiera de los dos lados (36, 40), aunque la medición volumétrica de este núcleo presenta varios obstáculos metodológicos, y los resultados deben ser analizados con cautela.

Anormalidades cerebelosas. A pesar que tradicionalmente al cerebelo se le atribuyen funciones en el control motor, la evidencia clínica e investigativa a lo largo de los últimos 25 años ha vinculado al cerebelo en un sinnúmero de procesos afectivos y cognitivos. Schumahmann y Sherman en 1998 acuñaron el término “síndrome afectivo y cognitivo cerebelar” luego de reconocer el compromiso cognitivo y afectivo en pacientes con lesiones cerebelosas (41). Asimismo, los estudios por neuroimagen indican que el cerebelo es activo en tareas cognitivas independientes del control motor (42). Adicionalmente, ya existe comprobación de conexiones cortico-cerebelosas que proveen un sustrato anatómico para un circuito cerebelo-prefrontal implicado en la fisiopatología del SDAHA (43). Estudios de resonancia magnética del cerebelo en SDAHA han demostrado que los volúmenes de los hemisferios cerebelosos son de menor tamaño (24), y que estos volúmenes se mantienen a través de la adolescencia (44). En especial, los lóbulos cerebelosos posteroinferiores del vermis (VIII-X) fueron particularmente más pequeños en un grupo de niños (varones con SDAHA), comparado con el grupo control (45). Estos hallazgos se replicaron en otro estudio en niños varones (46) y niñas con SDAHA (44).

Es poco lo que se conoce acerca de las funciones no vestibulares del vermis posteroinferior. Formando filogenéticamente parte del paleocerebelo, el vermis corresponde al cerebelo de la línea media, aunque como ya ha sido señalado, no existe vermis verdadero en el lóbulo anterior (45). La región anterior de la línea media es indistinguible de la corteza subyacente, y sus límites laterales varían según el corte y la definición de sus límites. Por el contrario, el vermis posterior se encuentra claramente separado de la corteza de los hemisferios (46).

Conceptos neurocomportamentales del SDAHA

Los estudios neuropsicológicos han demostrado diferencias entre niños con y sin SDAHA. Las diferencias, se

concentran principalmente en dos dominios: la función ejecutiva y los procesos motivacionales (14). Las funciones ejecutivas pueden definirse como “los procesos neurocognitivos que mantienen una adecuada capacidad de resolución de problemas para alcanzar una meta” (47). Varios déficit de funciones ejecutivas se han asociado con la entidad, entre ellas: planeación, memoria de trabajo, inhibición de respuesta y estado de vigilia (48), sin embargo, la alteración de éstas funciones no es específica del SDAHA, además de existir diagnóstico de SDAHA sin que exista compromiso de las funciones ejecutivas, lo cual sugiere que el trastorno no está asociado específicamente con déficit de las funciones ejecutivas (49). El segundo dominio implicado es la motivación, en particular, en relación con una respuesta alterada al reforzamiento, y se ha propuesto como el mecanismo subyacente para explicar varios síntomas (50). Los niños con SDAHA prefieren la recompensa inmediata a una de mayor calidad pero dilatada en el tiempo (14).

Neuroquímica del SDAHA

De la mano con los estudios del control cognitivo y los procesos motivacionales en el SDAHA, la literatura es extensa en la neuroquímica de estas funciones (47-60). Por largo tiempo se ha implicado la desregulación de neurotransmisores, especialmente de dopamina y noradrenalina en el encéfalo para explicar la fisiopatología del SDAHA (51), aunque también existe evidencia del papel de otros neurotransmisores como la serotonina y la acetilcolina (52). La dopamina DA y noradrenalina NA se asocian íntimamente a través de las rutas metabólicas, debido a que la hidroxilación de la primera produce la segunda (51). Ambas catecolaminas neuromodulan los circuitos frontoestriatales y frontocerebelosos, y así tienen un papel importante en las funciones ejecutivas y motivacionales dependientes del área prefrontal las cuales a menudo son reportadas anormales en pacientes con SDAHA (51). A continuación se discute el papel de cada neurotransmisor en la fisiopatología del SDAHA.

Modelos dopaminérgicos. La dopamina es la catecolamina neuromoduladora predominante en el cerebro de los mamíferos (52). Existen al menos 5 subtipos de receptores de dopamina asociados a proteína G, (53): dos subtipos de receptores D1-like (D1 y D5) ubicados en la membrana postsináptica y acoplados a proteína G estimuladora (Gs) la cual provoca la activación de adenilato ciclasa y la formación de AMPc; y 3 clases de receptores D2-like (D2, D3, D4) que están acoplados a proteína G inhibitoria (Gi), los cuales inhiben la adenilato ciclasa y la formación de AMPc. Los receptores D2-

like se encuentran tanto pre como postsinápticamente. En la membrana posináptica, estos receptores activan canales de K y reducen el influjo de calcio a la célula a través de varios mecanismos.

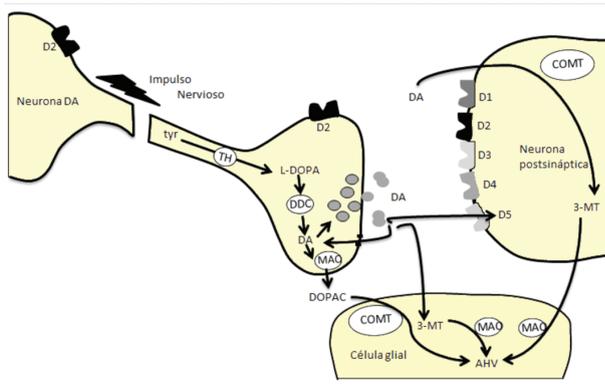


Figura 1. Neuronas y células de la glía mostrando el proceso de síntesis, metabolismo y posición típica de los receptores de dopamina. Es de notar que los receptores D1/D5 y D2/D3/D4 no se ubican en la misma neurona puesto que poseen efectos opuestos. Abreviaciones: 3-MT=3-metoxitiramina, COMT=Catecol-O-metiltransferasa, DA= dopamina, D1-D5= receptor de dopamina del 1 al 5, DDC= DOPA descarboxilasa, AHV= Ácido homovanílico, TH= tirosina hidroxilasa, Tyr= tirosina, DOPAC= Ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético. Modificado de Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell V. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci.* 2005; 28(3):397-419.

En general la relación del SDAHA con una alteración en la actividad de los sistemas dopaminérgicos se fundamenta en varios hechos (54):

1. El papel de la dopamina en el comportamiento motor.
2. La distribución anatómica de la dopamina coincide con las regiones cerebrales que las técnicas de neuroimagen han relacionado con la entidad.
3. Algunos fármacos eficaces en el tratamiento del SDAHA tienen actividad dopaminérgica.
4. El papel de la dopamina en los mecanismos de refuerzo.

Además, existen actualmente dos modelos que intentan dar explicación al SDAHA centrándose en el rol de la dopamina: la teoría del desarrollo dinámico y la teoría del déficit en la transferencia de dopamina, las cuales se basan sobre el supuesto que el SDAHA se asocia con disfunción del sistema dopaminérgico en el mesencéfalo, específicamente en el área tegmental, en donde se ubica la pars compacta de la sustancia nigra y el área ventral tegmental en la línea media (52). Existen dos

modos de disparo de estas neuronas dopaminérgicas, un modo rítmico de disparo similar a un reloj (tónico) y un modo de descargas en ráfaga (fásico) (53).

Teoría del desarrollo dinámico (55). Esta teoría se fundamenta en la hipótesis que una hipofunción de los tractos y señales dopaminérgicas llevan a una inapropiada modulación de los tractos no dopaminérgicos como de glutamato y ácido aminobutírico (GABA), resultando en una inhibición incompleta o desinhibición de respuestas. Según esto, la reducción de señales provenientes de tractos dopaminérgicos resulta en déficit de atención, pobres funciones ejecutivas o anomalías en la modulación de actividad motora. Este modelo propone que una disfunción en la transmisión de dopamina en el circuito fronto-límbico es responsable del gradiente más pronunciado de retraso del reforzamiento además de efectos de extinción más lentos. Estos hallazgos son producto de niveles anormalmente bajos de dopamina secundaria a una actividad tónica alterada de estas células. El gradiente pronunciado indica que el reforzamiento pierde su valor relativamente rápido cuando el tiempo entre el comportamiento deseado y el reforzamiento aumenta, resultando en un comportamiento impulsivo. De igual forma, los niños con SDAHA prefieren recompensas inmediatas a unas más tardías y solo muestran procesos de aprendizaje cuando las recompensas son recibidas inmediatamente y de manera frecuente.

Teoría del déficit en la transferencia de dopamina (14). Esta teoría difiere de la anterior, debido a que asume una actividad fásica alterada de las células dopaminérgicas en respuesta al reforzamiento y no tiene en cuenta la actividad tónica. El modelo se centra en una alteración en los disparos anticipatorios de dopamina ante señales que predicen reforzamiento. En animales se ha demostrado que el modo de descarga en ráfagas ocurre en respuesta a una recompensa no esperada, mientras que un evento aversivo lo inhibe (56). En la actualidad, se acepta que la actividad fásica de las células dopaminérgicas se asocia al reforzamiento positivo (57). Si la recompensa es omitida, las células dopaminérgicas se silencian en el punto donde la recompensa esperada no es entregada (56). Esta evidencia es consistente con las teorías modernas del aprendizaje, en particular, la teoría del error de predicción de recompensa (58). Esta teoría afirma que la liberación de dopamina directamente codifica la diferencia entre la recompensa esperada y la recibida, así, una recompensa inesperada es un error de predicción positiva debido a que la recompensa su-

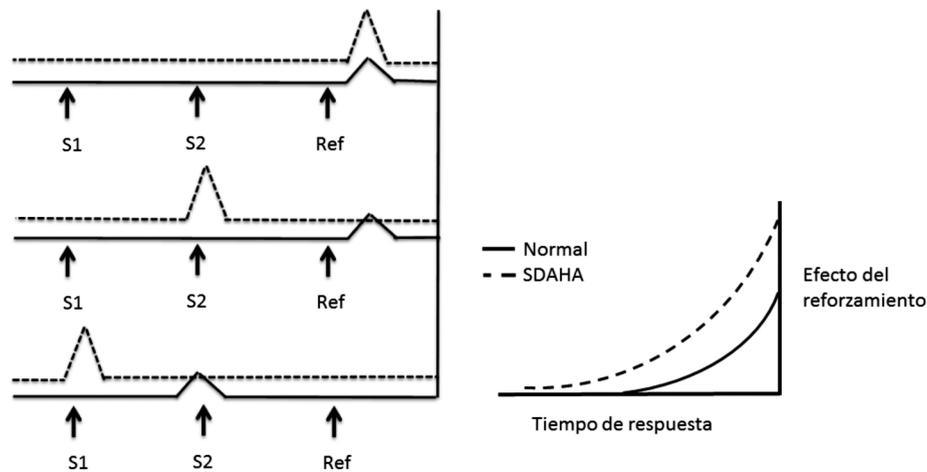


Figura 2. Establecimiento de reforzamientos condicionados y curva del tiempo de reforzamiento de acuerdo a la teoría del desarrollo dinámico. La gráfica de la izquierda se observa que normalmente luego de un reforzamiento (Ref) hay un disparo de dopamina de corta duración. Este nivel de actividad dopaminérgico se transfiere gradualmente al estímulo (S) más temprano que haga predicción del reforzamiento. En la gráfica de la derecha se observa la curva del tiempo de reforzamiento. El efecto de un reforzamiento es más potente cuando el retraso entre la respuesta y el reforzamiento es menor que cuando se prolonga este tiempo. La curva, según esta teoría es mucho más pronunciada y corta en el SDAHA. Modificado de Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell V. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci.* 2005; 28(3):397-419.

para la expectativa, en este caso aumenta la liberación de dopamina. De igual forma, la omisión de una recompensa predicha produce un error de predicción negativa y el silenciamiento de las neuronas dopaminérgicas. En el SDAHA, este disparo dopaminérgico anticipatorio esta reducido en amplitud al punto de no ser efectivo, y

la respuesta fásica dopaminérgica de la célula solamente ocurre luego que se ofrece el reforzamiento positivo (Figura) (14). Esta teoría explica varios de los síntomas de inatención y de hiperactividad e impulsividad que son característicos del SDAHA.

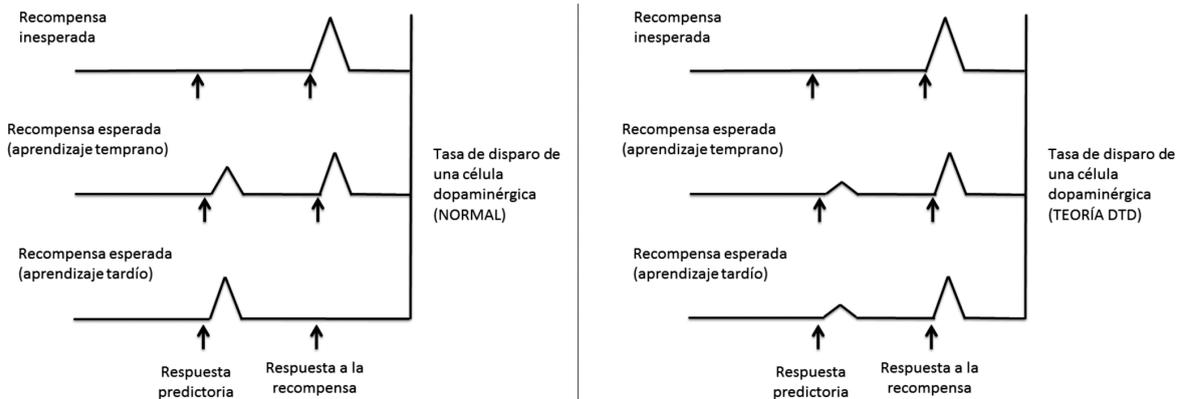


Figura 3. Transferencia de señalización de la célula dopaminérgica a las señales de predicción y los comportamientos. En el recuadro de la izquierda se muestra la transferencia normal del disparo dopaminérgico de la célula. Una recompensa inesperada es un estímulo potente para la actividad de la célula. Temprano en el proceso de aprendizaje, las respuestas dopaminérgicas se transfieren a señales que predicen reforzamientos posteriores. Posteriormente, en el proceso de aprendizaje, las señales anticipatorias pueden dominar sobre aquellas al momento del reforzamiento. En el recuadro derecho se ilustra la hipótesis del déficit en la transferencia de dopamina. Existe una anomalía de la célula dopaminérgica evidenciada por la imposibilidad de disparar ante señales anticipatorias que predicen el reforzamiento. Abreviaciones: DTD= Déficit de Transferencia de Dopamina. Modificado de: Tripp G, Wickens J. *Neurobiology of ADHD.* *Neuropharmacology* 2009;57: 579-589.

Modelo noradrenérgico. A pesar que la disfunción en circuitos dopaminérgicos es esencial para el entendimiento de la fisiopatología del SDAHA y su tratamiento farmacológico, la contribución de la noradrenalina no es nada despreciable. Las proyecciones noradrenérgicas se originan principalmente de neuronas en el locus coeruleus de donde se extienden a múltiples regiones, incluyendo la corteza prefrontal, la cual participa en funciones cognitivas que se han demostrado anormales en el SDAHA, como la memoria de trabajo y el control inhibitorio (59). Sin embargo, es poca la contribución de la noradrenalina en la función del cuerpo estriado, por lo cual sus efectos son menos implicados en los cambios estriatales observados en el SDAHA (60).

La noradrenalina se ha implicado en el SDAHA por razones parecidas a las de la dopamina (eficacia terapéutica de fármacos con acción noradrenérgica, distribución anatómica de la noradrenalina, etc.), pero también por su papel modulador en funciones corticales como atención, vigilancia y funciones ejecutivas. Kornetsky fue el primero en formular, en 1970, una hipótesis noradrenérgica del SDAHA que coincidía con el momento en el que se propuso la inatención como el síntoma determinante del trastorno (60). Una década después Zametkin propondría que el SDAHA podría explicarse por un déficit en las conexiones inhibitorias frontoestriatales, mediadas, a su vez, por neuronas noradrenérgicas (61). En este sentido, existen datos que vendrían a confirmar que se necesitan niveles adecuados de noradrenalina para un funcionamiento óptimo del córtex prefrontal, y que niveles altos de liberación de catecolaminas (p. ej., durante el estrés) interrumpen el funcionamiento cognitivo del córtex prefrontal (62). También se ha especulado acerca de un papel dominante de la adrenalina y de su efecto inhibitorio en la actividad del locus ceruleus, a la hora de regular la hipervigilancia y la hiperactividad en el SDAHA (61).

Otros neurotransmisores implicados

Los estudios genéticos han sugerido una asociación entre genes serotoninérgicos y el SDAHA, en particular el gen HTR1B. Un estudio concluyó que las variaciones en este gen puede afectar principalmente el subtipo inatento de la entidad (63). De esta forma, parece que las conexiones serotoninérgicas pueden moderar los efectos de la dopamina en el SDAHA. Sin embargo, se requiere más investigación para esclarecer el papel de este neurotransmisor en el proceso fisiopatológico y en los síntomas del trastorno (15).

El hábito de fumar en mujeres durante el embarazo incrementa el riesgo del SDAHA en la descendencia (64). Además, es más probable que los pacientes con SDAHA desarrollen adicción a la nicotina a una edad temprana (65). Estos hallazgos han guiado a los investigadores a considerar la posibilidad que una disfunción en el sistema colinérgico pueda ser importante en la fisiopatología de la enfermedad. Además, la nicotina ha mostrado que incrementa los niveles de dopamina en el cuerpo estriado ventral, por lo cual se piensa que su efecto se produce sobre el sistema catecolaminérgico (66).

Relación entre los distintos niveles de organización

La relación entre los distintos niveles de organización se presenta en la Figura 4. Se parte de contribuciones genéticas pequeñas, que en conjunto llevan a la disrupción de los mecanismos neuronales subyacentes que controlan funciones importantes como la función ejecutiva y la motivación.

Conclusiones

Existe abundante información desde distintas áreas y métodos de investigación (neuroimagen, genética, neuroquímica, neuropsicología,) que soportan el SDAHA como un trastorno orgánico primario. En primer lugar, se sabe que la enfermedad posee una base genética clara, que involucra varios genes con efectos individuales pequeños, entre ellos; las mutaciones más constantes han sido el receptor de dopamina 4 y 5, el transportador de dopamina 1, entre otros implicados. Sumado a lo anterior, existe una gran variedad de alteraciones morfológicas cerebrales, cuyo espectro abarca desde anormalidades corticales y subcorticales hasta cerebelosas, las cuales podrían implicar la alteración de varios circuitos neuronales implicados en la recompensa y la motivación. Estas anormalidades aunadas a la ineficaz función de transportadores, receptores y enzimas relacionadas con el metabolismo de los genes implicados y a los trastornos de la neurotransmisión con participación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, moldean las manifestaciones clínicas de cada individuo.

Los niños con SDAHA tienen menor actividad cerebral en la zona frontal, que es precisamente, la parte del cerebro que está implicada en la inhibición conductual, la persistencia en la respuesta, la resistencia a la distracción y el control del nivel de actividad propio; debido al bajo nivel de neurotransmisores en ésta región.

Recientemente se ha encontrado que la nicotina y el alcohol, consumidos durante el embarazo, así como la

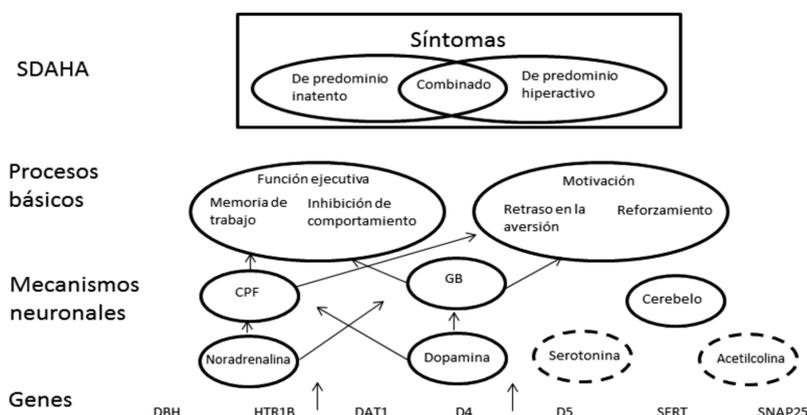


Figura 4. Relación entre los distintos niveles de organización. Ver el texto para explicación. Modificado de: Tripp G, Wickens J. *Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology 2009;57: 579-589.*

exposición al plomo o a bifenilos policlorados (PCBs), son causa de anomalías significativas en el desarrollo del núcleo caudado y de algunas zonas de la región frontal del cerebro del niño y que éstas anomalías dan lugar a un incremento de las conductas de hiperactividad, impulsividad e inatención.

Referencias

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:85-93.
- Bloom B, Cohen R, Freeman G. Summary Health Statistics for U.S. Children: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat.* 2010; 10 (247). 1-82.
- Pastor P, Reuben C. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004–2006. *Vital Health Stat* 2008;10(237).1-14.
- Pineda D, Lopera F, Henao G, Palacio J, Castellanos F. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad colombiana. *Rev Neurol* 2001; 32 (3): 1-6.
- Cornejo J, Osío O, Sánchez, Carroza J, Sánchez G, Grisales H, et al. Prevalencia del trastorno por déficit de atención-hiperactividad en niños y adolescentes colombianos. *Rev Neurol* 2005; 40: 716-722.
- Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias B, Henao GC, Gómez LF, et al. Prevalence of AttentionDeficit/ Hyperactivity Disorder Symptoms in 4 to 17 year old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 1999; 27: 455-62.
- Pineda D, Kamphaus R, Mora O, Restrepo M, Puerta I, Palacio L, et al. Sistema de evaluación multidimensional de la conducta, escala para padres de niños de 6 a 11 años, versión colombiana. *Rev Neurol* 1999; 28: 672-81.
- Barbarese W, Katusic S, Colligan R, Pankratz S, Weaver A, Weber K, et al. How common is attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 152: 217-24.
- Sharp S, McQuillin A, Gurling H. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropharmacology* 2009; 57(7): 590-600.
- Biederman J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-248.
- Swanson J, Flodman P, Kennedy J, Spence A, Moyzis R, Schuck S. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 21-25.
- Madras B, Miller G, Fischman A. The dopamine transporter: relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res* 2002; 130 (2): 57-63.
- Brookes K, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 74-81.
- Tripp G, Wickens J. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* 2009; 57: 579-589.
- Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J, Goralnick J, Holmgren M, et al. Molecular genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 57(11):1313-23.
- Shastri B. Molecular genetics of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Neurochem Int* 2004; 44(7): 469-474.
- Swanson J, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N. etiologic subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(1):39-59.
- Froehlich T, Anixt J, Loe I, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman R. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13(5):333-44.
- Williams JH, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 16(4):243-53.
- Kahn R, Khoury J, Nichols W, Lanphear B. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr.* 2003; 143(1):104-10.
- Brouwer R, Mandl R, Schnack G, van Soelen L, van Baal C, Peper S, et al. White matter development in early puberty: a longitudinal volumetric and diffusion tensor imaging twin study. *PLoS One.* 2012; 7(4): e32316.
- Lebel C, Walker L, Leemans A, Philips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage.* 2008;40(3):1044-55.
- Almli C, Rivkin M, McKinstry R. The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2): newborns, infants, toddlers, and preschoolers. *Neuroimage.* 2007;35(1):308-25.

24. Castellanos F, Lee P, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen L, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
25. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1; 57(11):1263-72.
26. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49(3):229-38.
27. Russell V, Sagvolden T, Johansen E. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*. 2005; 1: 9.
28. Russell V. Reprint of "neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *J Neurosci Methods*. 2007; 166(2):1-14.
29. Li X, Jiang J, Zhu W, Yu C, Sui M, Wang Y, Jiang T. Asymmetry of prefrontal cortical convolution complexity. *Brain Dev*. 2007;29(10):649-55.
30. Mahone E, Ranta M, Crocetti D, O'Brien J, Kaufmann W, Denckla M, Mostofsky S. Comprehensive examination of frontal regions in boys and girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(6):1047-57.
31. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Trèmols V, Soliva JC, Rovira M. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 2005; 389(2):88-93.
32. Rommelfanger K, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the Basal Ganglia. *Front Neuroanat*. 2010; 4:139.
33. Castellanos F, Acosta M. Neuroanatomía del déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38(1): 131-36.
34. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):264-72.
35. Igual L, Soliva JC, Hernández-Vela A, Escalera S, Jiménez X, Vilarroya O, et al. A fully-automatic caudate nucleus segmentation of brain MRI: application in volumetric analysis of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biomed Eng Online*. 2011; 10:105.
36. Montes L, Garcell J, Barajas De La Torre L, Prado H, Martínez R, Fernández-Bouzas A, et al. Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2010; 35(4):238-46.
37. Soliva J, Fauquet J, Bielsa A, Rovira M, Carmona S, Ramos-Quiroga J, et al. Quantitative MR analysis of caudate abnormalities in pediatric ADHD: proposal for a diagnostic test. *Psychiatry Res*. 2010; 182(3):238-43.
38. Carrey N, Bernier D, Emms M, Gunde E, Sparkes S, Macmaster F, et al. Smaller volumes of caudate nuclei in prepubertal children with ADHD: impact of age. *J Psychiatr Res*. 2012 Aug;46(8):1066-72.
39. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008 Jun 30;8:51.
40. Overmeyer S, Bullmore E, Suckling J, Simmons A, Williams S, Santosh P. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder. MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31:1425-1435.
41. Schmahmann D, Sherman C. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 1997; 41:433-40.
42. Tirapu-Ustarroz J, Luna-Lario P, Iglesias-Fernandez D, Hernandez-Goni P. Cerebellar contribution to cognitive process: current advances. *Rev Neurol*. 2011; 53(5):301-15.
43. Middleton A, Strick L. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*. 2001; 21(2):700-12.
44. Castellanos X, Giedd N, Berquin C, Walter M, Sharp W, Tran T. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(3):289-95.
45. Berquin C, Giedd N, Jacobsen K, Hamburger D, Krain L, Rapoport L, et al. The cerebellum in attention-deficit/hyperactivity disorder: a morphometric study. *Neurology* 1998; 50: 1087-93.
46. Mostofsky H, Reiss L, Lockhart P, Denckla B. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 434-9.
47. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):744-54.
48. Spencer J, Biederman J, Wilens E, Faraone V. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Suppl 12:3-9.
49. Wolraich L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Ann*. 2008; 37(1):7-8.
50. Spencer J, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(6):631-42.
51. Del Campo N, Chamberlain S, Sahakian B, Robbins T. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(12):e145-57.
52. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct*. 2010; 6:24.
53. Schultz W. Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron*. 2002 Oct 10; 36(2):241-63.
54. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3 Suppl 2):S39-45.
55. Sagvolden T, Johansen E, Aase H, Russell V. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*. 2005; 28(3):397-419.
56. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(11):1215-20.
57. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Feb 1.
58. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. 2001; 412(6842):43-8.
59. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr*. 2010; 36(1):79.
60. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1234-42.
61. García C. Neurobiología del trastorno con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2003; 36(6): 555-565.
62. Castellanos F, Acosta M. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol*. 2002; 35(1): 1-11.
63. Ickowicz A, Feng Y, Wigg K, Quist J, Pathare T, Roberts W. The serotonin receptor HTR1B: gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(1):121-5.
64. McClernon F, Kollins S. ADHD and smoking: from genes to brain to behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1141:131-47.
65. Mariani J, Levin F. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict*. 2007;16 Suppl 1:45-54.
66. Covey L, Manubay J, Jiang H, Nortick M, Palumbo D. Smoking cessation and inattention or hyperactivity/impulsivity: a post hoc analysis. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1717-25.

DISECCIÓN AÓRTICA, PACIENTE JOVEN SIN FACTORES DE RIESGO, REPORTE DE CASO

ANDREA HERNÁNDEZ¹, KELLY GUERRERO¹, RUBÉN DUQUE²

Resumen

La disección Aórtica Aguda (DAA), conocida como la patología catastrófica más frecuente de la aorta torácica, corresponde fisiopatológicamente a la formación de una falsa luz en la capa media de la pared aórtica, originada típicamente a partir de un desgarro inicial en la capa íntima aórtica que se extiende longitudinalmente. El pronóstico de esta patología se encuentra determinado directamente por el tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y la rapidez con la cual se instaure el manejo médico-quirúrgico. Así mismo para realizar un adecuado manejo es necesaria la realización de un diagnóstico temprano, el cual requiere una alta sospecha por el médico de urgencias, basado en una historia clínica completa, donde se interroguen los factores de riesgo en el paciente como la edad avanzada, la hipertensión arterial y el antecedente de colagenopatías.

En el presente artículo se presenta el caso de un paciente masculino de 49 años que ingresa al servicio de urgencias con dolor torácico, localizado a nivel retroesternal, de carácter opresivo, e irradiado a región mandibular, miembro superior izquierdo y región interescapular, con cifras tensionales en estadio I, quien al examen físico se encuentra hemodinámicamente estable, y sin deterioro de su clase funcional, sin alteraciones electrocardiográficas y con enzimas cardíacas dentro de límites normales, por lo que la conducta inicial del médico de Urgencias consiste en dar manejo analgésico, observación por el periodo de 3 horas y por mejoría del dolor, se decide dar salida, con analgésicos orales. Posteriormente, 27 horas más tarde paciente reingresa al servicio de urgencias de otra institución, en malas condiciones generales, con pérdida del estado de conciencia y signos de bajo gasto. Realizan maniobras de reanimación avanzadas y finalmente fallece. Se realiza autopsia clínica, la cual reporta disección de la aorta ascendente.

Palabras clave: Disección aórtica, dolor torácico, arterioesclerosis, hipertensión.

AORTIC DISSECTION, YOUNG PATIENT WITH OUT RISK FACTORS, CASE REPORTS

Abstract

Aortic dissection, known as the most common catastrophic condition of the thoracic aorta, pathophysiologically corresponds to the formation of a false lumen in the middle layer of the aortic wall, typically originated from an initial tear in the aortic intima that extends longitudinally. The prognosis of this pathology is directly determined by the elapsed time between the onset of clinical symptoms and the rapidity with which they are started on medical and surgical management.

Also for proper management is important the completion of early diagnosis, which requires a high index of suspicion by the emergency physician, based on a complete medical history, which questioned the risk factors in the elderly patient, hypertension and a history of collagen diseases.

This article presents the case of a 49 year old male patient who was admitted to the emergency room with chest pain, localized in retrosternal space, with oppressive character, and irradiated to mandible, left upper limb and interscapular region, with blood pressure in stage I, in who was hemodynamically stable, without deterioration of functional class without electrocardiographic changes and cardiac enzymes within normal limits, so the initial behavior of the emergency physician is to provide analgesic management, observation for a period of 3 hours and improvement in pain, and was discharged with oral analgesics. Subsequently, 27 hours later patient was readmitted to the emergency department of another institution, in bad general conditions, with loss of consciousness and signs of low output. They perform advanced resuscitation but finally he died. Clinical autopsy was performed, which reports dissection of the ascending aorta.

Key words: aortic dissection, chest pain, atherosclerosis, hypertension.

¹ Estudiante X Semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

² Cardiólogo Hospital Militar Central. Docente Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia

Autores de correspondencia: u0400898@unimilitar.edu.co, u0400895@unimilitar.edu.co, rubenddg@yahoo.com

Introducción

El Síndrome aórtico agudo corresponde a un espectro de entidades cardiovasculares que incluyen: hematoma intramural, úlcera aórtica sintomática y disección aórtica, siendo esta última la más catastrófica de aquellas entidades, a pesar de su baja prevalencia (1). La aorta se divide anatómicamente en dos porciones, una ascendente y otra descendente; es una arteria elástica de gran calibre compuesta por tres capas: interna, media y externa, llamadas: íntima, media y adventicia, respectivamente. La capa media se encuentra compuesta principalmente por fibras de elastina y colágeno, las cuales característicamente se afectan en la disección aórtica.

El término disección, se origina del latín *dissectio*, haciendo referencia a “división en partes”; por lo cual la disección de la aorta corresponde a la división de la capa media arterial por el flujo sanguíneo, causado extensión de la misma sobre su eje longitudinal, y dando lugar a la formación de un falso lumen, iniciándose así el desgarro arterial a partir de la capa íntima arterial. De esta manera el hematoma contenido entre las capas, favorecido por la presión intraluminal es el factor inductor de la extensión longitudinal de la disección (2,3).

Presentación del caso

Paciente masculino de 49 años, sin antecedentes médicos importantes, quien ingresa al servicio de urgencias a las 10:05 horas por cuadro clínico de 6 horas de evolución consistente en dolor torácico localizado a nivel retroesternal, de carácter opresivo, irradiado a región mandibular, miembro superior izquierdo y región interescapular, intensidad en una escala subjetiva del dolor de moderada a severa (8/10), disnea clase funcional I/IV, niega síntomas vasovagales. Refiere antecedentes patológicos, quirúrgicos, traumáticos, farmacológicos negativos. Al examen físico se encuentra un paciente en aceptable estado general, ingresa al consultorio por sus propios medios, marcha normal, hidratado, sin signos de dificultad respiratoria, con signos vitales: Tensión arterial: 142/82 mmHg, frecuencia cardíaca: 58 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto (rpm), T°: 35.7 °C, Oximetría: 96% a oxígeno ambiente. Cabeza y cuello: mucosa oral semihúmeda, conjuntivas normocrómicas, escleras anictéricas, no ingurgitación yugular, pulsos carotídeos presentes; tórax: simétrico, expansible, ruidos respiratorios conservados en ambos campos pulmonares, sin sobrealargados, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos; abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpa-

ción, no signos de irritación peritoneal. Extremidades: no deformidades, pulsos simétricos. Examen neurológico sin alteraciones, ni déficit motor y sensitivo aparente.

Tras la valoración inicial del paciente, por características del cuadro clínico y hallazgos no concluyentes al examen físico, se decide dejar paciente en observación con diagnóstico de dolor torácico típico con alta probabilidad y bajo riesgo para un evento coronario; sin vía oral, se inicia manejo endovenoso con SSN a 80 cc/h y analgesia con dipirone 1 g IV. Se solicita electrocardiograma (EKG), el cual reportan normal con ritmo sinusal, frecuencia de 60 lpm, no evidencia de signos de isquemia antigua, ni reciente; solicitan además enzimas cardíacas: Creatinincinasa MB (CK-MB) creatininfosfoquinasa (CPK) y Troponina T, las cuales reportan: CK-MB: 31 (0.0-25.0); CPK total: 182 (52-200); y Troponina T: negativa.

Tras mejoría del dolor torácico, respecto al ingreso y por estabilidad hemodinámica se da salida al paciente las 13:00 horas con recomendaciones, signos de alarma, y orden de continuar manejo analgésico vía oral, calor local, control por consulta externa.

Al día siguiente ingresa al servicio de urgencias de otra institución, a las 12: 50 por presentar cuadro de 1 hora de evolución consistente en pérdida del tono postural asociado a signos de bajo gasto, previa exacerbación de dolor torácico, ingresa en mal estado general, cianótico, diaforético, algico, agresivo, con SV: TA: 70/20 mmHg, FC: 126 lpm, FR: 29 rpm, RsCs taquicardicos, RsRS disminuidos en ambas bases pulmonares, extremidades: frialdad, pulsos distales filiformes, posteriormente presenta pérdida del estado de conciencia, se realizan maniobras de reanimación, el paciente no responde y fallece a las 13:52.

Por ser la causa de muerte no clara se decide realización de necropsia clínica, la cual en su reporte final establece: manera de muerte natural, y como hallazgos: ruptura de hematoma disecante de aorta a nivel de aorta ascendente con ruptura hacia cavidad pericárdica y producción de hemopericardio.

Epidemiología

La incidencia mundial de la disección de aorta se calcula entre 5 a 30 casos año por cada millón de personas, rango que varía en relación a la existencia de factores de riesgo de cada población (1). Se estima que la prevalencia oscila entre el 0.2-0.8% de la población

total, afectando principalmente a los hombres, con una relación 2:1 a 5:1 de acuerdo a los estudios reportados (1,2); datos estimados sin considerar el sub-registro que presenta la disección aortica, a causa de la dificultad diagnóstica. Para el año 2000 el International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), reporta que un 38% de los pacientes valorados en urgencias no se diagnosticaban de manera inicial, y en un 28% de los pacientes este diagnóstico se realizaba post-mortem (1).

Se considera la disección aórtica como una patología asociada a una mortalidad muy elevada; aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen en las primeras 48 horas (7), calculando que la mortalidad aumenta entre 1% - 2% por cada hora que transcurre desde el inicio de los síntomas (6); la mortalidad anual de la población se estima entre un 60-90% (4); en promedio el 90% de los pacientes no tratados morirán antes de 3 meses, de estos un 25% durante las primeras 24 horas, 70%-80% durante la primera y segunda semana respectivamente y tan solo un 10% o menos sobrevive posterior a este lapsus de tiempo (1,6).

Las tasas de mortalidad de esta entidad también presentan variabilidad, respecto a si es instaurado un tratamiento médico o quirúrgico. Se ha encontrado que en pacientes con disección tipo A según la clasificación de Stanford (Tabla 4), que reciben manejo médico la mortalidad es del 24% y del 29% a las 24 y 48 horas respectivamente de iniciados los síntomas; entre la primera semana y segunda semana posteriores, la mortalidad aumentará a 44% y 49% (5). Por otra parte en pacientes en quienes se instaura manejo quirúrgico la mortalidad durante las primeras 24 horas es de un 10%, seguido de 12% durante las siguientes 48 horas; y aumenta el riesgo al 16 % y el 20% en los siguientes 7 y 14 días respectivamente (5).

En relación con la edad la incidencia aumenta proporcionalmente a esta; la edad de mayor presentación está entre la quinta y séptima década de la vida, con una media de 63 años para los hombres y 67 años para las mujeres (5,6).

Factores de riesgo y etiología

Se han descrito diversos factores de riesgo (Tabla 1). El factor de riesgo más importante es la hipertensión arterial, ya que según reportes del IRAD hasta un 72% de los pacientes tienen como antecedente enfermedad arterial conocida (6). La enfermedad arterial crónica conduce al engrosamiento de la capa media de la aorta,

con posterior fibrosis y calcificación secundaria al depósito de ácidos grasos, la mayor agregación plaquetaria y el estrés endotelial producido (6).

Así mismo es importante tener en cuenta el consumo de cocaína ya que se ha asociado al riesgo de disección, esto dado por la inducción y producción de catecolaminas, induciendo un estado hiperadrenérgico, el cual a su vez podría favorecer el riesgo de desgarro de la pared aórtica (5).

De manera general, factores genéticos y adquiridos que afecten la integridad vascular de los componentes elásticos y/o musculares de la aorta, son factores de riesgo determinantes que debilitan la capa media aórtica progresivamente y aumentan la tensión en la capa externa de la pared arterial, explicando parte de la fisiopatología de la disección de aorta (8, 6).

Tabla 1. Factores de riesgo

Factor primario	Condiciones asociadas
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA	Tabaquismo
	Dislipidemia
	Cocaína
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	Síndrome de Marfán
	Síndrome Ehlers Danlos
	Válvula Aórtica bicúspide
	Coartación de la aorta
	Aneurisma hereditario de aorta torácica
VASCULITIS	Arteritis células gigantes
	Arteritis Takayasu
	Enfermedad de Behcet
	Sífilis
	Enfermedad de Ormond
TRAUMA	Accidente tránsito
	Caída de alto impacto y altura
IATROGÉNICO	Cateterismo cardíaco
	Cirugía aortica o valvula

En el caso de las entidades asociadas a trastornos del colágeno, se ha encontrado que el defecto es de tipo genético, afectando a nivel celular la producción de fibras elásticas y colágenas, particularmente en la pared arterial (6). El síndrome de Marfan y la Enfermedad de Ehlers Danlos se han considerado como los factores

de riesgo más comúnmente asociados en pacientes jóvenes (más o menos 40 años) que presentan disección de aorta (5,8).

Fisiopatología

La disección aórtica es producto de la aparición a nivel de la capa íntima de la aorta de un “desgarro” (1), que afecta la capa media del vaso, sometiéndolo a un proceso degenerativo, y quedando expuesto al flujo sanguíneo circulante, el cual al ser impulsado por la presión intraluminal crea una falsa luz. En pacientes hipertensos asociada a aterosclerosis puede ocurrir también la formación inicial de un hematoma intramural que será causa de la aparición del desgarro en la capa íntima (1), posteriormente la evolución será igual hasta la aparición de la falsa luz; igualmente en pacientes con antecedente de hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis aórtica grave se ha encontrado la formación de úlceras penetrantes que progresan y penetran profundamente la pared aórtica a nivel de la lámina elástica interna dando lugar a dilatación y/o aneurismas, con posterior formación de hematoma intramural, debilitamiento de la pared aórtica y la evolución hacia una disección, generalmente a nivel de la aorta descendente (6).

En relación con la formación del hematoma intramural y/o de la úlcera aórtica se ha descrito una clasificación de los subtipos de la disección aorta, propuesta por Svensson (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación Svensson

Clase 1. Disección aórtica clásica con un colgajo intimo-medial entre verdadero y falso lumen.
Clase 2. Disrupción medial con formación de hematoma o hemorragia intramural.
Clase 3. Discreta disección sin hematoma, de localización excéntrica, en el sitio de la lesión inicial.
Clase 4. Ruptura de placa que lleva a ulceración aórtica penetrante sin hematoma subyacente usualmente subadventicial.
Clase 5. Disección iatrogénica y traumática.

La ubicación anatómica del desgarro inicial se correlaciona con los sitios de la aorta en donde la fluctuación de la presión es mayor en función de la contractilidad del corazón, dichos sitios corresponden a la aorta ascendente y a la porción más proximal de la aorta descendente (1), donde además se ha encontrado que durante cada ciclo cardíaco se almacena una cantidad mayor de energía cinética como energía potencial que

será usada posteriormente durante la propagación del flujo sanguíneo en fase diastólica, energías que dependen de las fuerzas hidrodinámicas del torrente sanguíneo determinadas por la presión arterial media y la presión de pulso (1); factores que en conjunto al estar alterados favorecen el desgarro de la capa íntima, especialmente en pacientes con degeneración de la capa media de la aorta.

Clasificación

Clinicamente la disección aórtica se puede clasificar según el tiempo de duración de los síntomas en aguda si los síntomas iniciales se manifiestan por un tiempo \leq a 2 semanas, o crónica si se presentan por más de 2 semanas luego del evento agudo; estimando que aproximadamente en un tercio de los casos son crónicas (5).

Además de esta clasificación clínica, la disección aórtica clásicamente se puede subdividir según su ubicación y el compromiso anatómico de la lesión; según los siguientes sistemas: de DeBakey (Tabla 3) y/o el de Stanford (Tabla 4).

Tabla 3. Clasificación Debakey

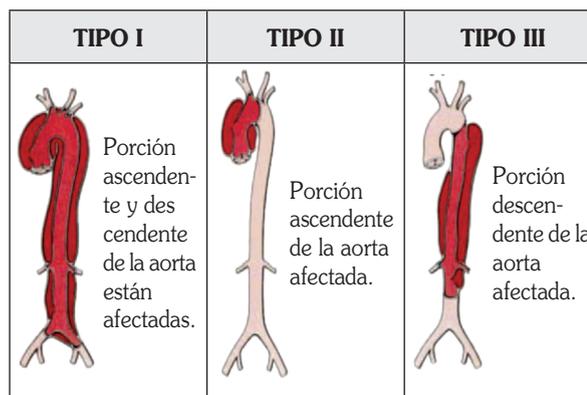


Imagen tomada de: Acute aortic syndromes. Circulation. 2005;112. p.3803

Según la clasificación anatómica el 65% de los casos de disección aórtica se presenta en la porción ascendente de la aorta, el 20% en la aorta descendente, 10% en el arco aórtico y el porcentaje restante en la aorta abdominal (5).

La disección proximal es más frecuente en pacientes entre los 50 a 55 años de edad; mientras que la distal se presenta entre los 60 a 70 años (1).

Tabla 4. Clasificación Stanford

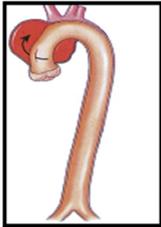
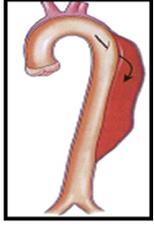
TIPO A	TIPO B
 <p>Compromete la aorta ascendente proximal a la válvula aórtica o independiente del sitio de origen de la lesión</p>	 <p>Compromete la aorta descendente, distal al origen de la arteria subclavia</p>

Imagen tomada de: Acute aortic dissection. Crit Care Clin. 2007; 23. p.782.

Considerando los factores de riesgo para esta enfermedad y la clasificación clínica de Stanford se estima que la lesión en pacientes con disección aórtica tipo A, se presenta típicamente en pacientes jóvenes con colagenopatías asociadas; mientras que los pacientes con lesiones tipo B son generalmente adultos mayores e hipertensos, quienes progresivamente presentan degeneración de la musculatura lisa de la capa media de la aorta (8,10).

Clínica

Síntomas

El síntoma inicial más frecuente es el dolor torácico de aparición súbita. Según los reportes del IRAD de 464 pacientes valorados el 95% presentaron dolor intenso de inicio súbito (8), de estos el 85% lo describía como un dolor de intensidad severa en la escala subjetiva del dolor (1).

Se caracteriza por ser de tipo punzante, que inicia generalmente en la región media del esternón y se irradia a región dorsal interescapular, sin embargo el sitio de iniciación del dolor puede variar respecto a la localización anatómica de la disección y la extensión de la misma, irradiándose a mandíbula, cuello y/o hombro (5). Algunos autores consideran que el dolor en la parte anterior del tórax es típico de la disección tipo A; mientras que el dolor en región interescapular y región abdominal se presenta en paciente con disección tipo B (5).

El momento agudo del dolor puede ser seguido por una aparente disminución y mejoría del mismo, que al retornar es más intenso y es la manifestación de la extensión longitudinal de la disección o la ruptura de la misma (1,5).

Es importante tener en cuenta que aproximadamente el 13% de los pacientes con disección tipo A, puede presentar síncope secundario a la ruptura aórtica. La disnea y otros síntomas de insuficiencia cardíaca se presentan en un 7% de todos los pacientes y se relaciona con insuficiencia valvular y mala perfusión cardíaca (5).

Signos

Respecto a las cifras tensionales hasta el 70% de los pacientes con disección tipo B presenta cifras tensionales altas, y sólo el 36% del tipo A tienen hipertensión (5). Otro signo frecuente es el déficit de pulso con diferencia significativa en el volumen del pulso y la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores, cuando se trata de una disección tipo A(30%) en comparación con el tipo B (21%) (5).

La hipertensión puede evolucionar a hipotensión en un estadio más avanzado de la historia natural de la enfermedad, como manifestación clínica de un posible taponamiento cardíaco, por ruptura del segmento aórtico disecado.

Diagnóstico

Para un adecuado manejo de esta entidad es indispensable un diagnóstico temprano, el cual comienza con una alta sospecha del cuadro (8). El espectro clínico de la DAA es muy amplio, ya que va desde lo descrito típicamente en cuanto a localización del dolor y hallazgos clínicos, hasta el paciente con sintomatología y manifestaciones completamente inespecíficas (14). El paciente típico es un paciente de 60 años, con historia de hipertensión arterial, y dolor torácico de inicio súbito. (9).El 90% los pacientes lo refiere como de tipo desgarrante y/o rasgante (11,13) y de intensidad severa (14); Ramanath et al refieren síntomas típicos hasta en un 73% de los pacientes. La localización del dolor torácico dependerá del segmento aórtico donde inicia la disrupción intimal, de tal manera que generalmente en las disecciones proximales el dolor se localiza preferentemente a nivel retroesternal y puede irradiarse a mandíbula; de localizarse a nivel distal puede irradiarse a región interescapular y/o espalda. Así mismo es importante tener en cuenta que esta entidad

puede cursar sin dolor torácico, en cuyo caso se estaría frente a una disección aórtica crónica. Otros síntomas asociados incluyen paresia/parálisis de extremidades inferiores o superiores, síntomas disautonómicos, como diaforesis, taquicardia, disnea, entre otros, y hasta en un 20% de los pacientes se presenta como un síncope, sin historia previa de dolor torácico, ni de alteraciones neurológicas (9).

En el examen físico es indispensable la toma de la presión arterial, pues se ha descrito su aumento hasta en un 70% de los pacientes, en comparación con los pacientes con disección tipo A, en quienes este hallazgo es positivo en tan sólo un 36% de los casos. (13). Así mismo en todo paciente con sospecha de DAA se debe examinar la presencia, intensidad y simetría de los pulsos periféricos pues en la mayoría de casos de DAA tipo A el déficit de pulso se asocia a hipotensión, déficit neurológico, shock y taponamiento cardiaco. (14)

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras entidades como: síndrome coronario agudo, colecistitis aguda, pancreatitis aguda o pericarditis aguda (8); resaltando la importancia de correlacionar los hallazgos al examen físico con la evaluación de los factores de riesgo de cada paciente.

En todo paciente con sospecha de un síndrome aórtico agudo es indispensable la realización inmediata de un electrocardiograma (ECG) para descartar un síndrome coronario agudo, pues la clínica de éstas dos entidades es muy similar y su manejo es diferente, sin embargo es importante resaltar que también pueden coexistir si una disección aórtica cursa con disección de los vasos coronarios, llevando a una isquemia miocárdica secundaria (9). A nivel electrocardiográfico se han encontrado signos de lesión coronaria en un tercio de los pacientes y cambios inespecíficos en el segmento ST e inversión de la onda T (6) también como hallazgos crónicos sugestivos de hipertrofia ventricular izquierda en el resto de pacientes (13). En un estudio realizado por el Colegio Japonés de Cardiología donde se incluyeron 159 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por disección de tipo A, el 27% de los mismos presentaban un ECG normal, y el porcentaje restante cambios electrocardiográficos en las primeras 12 horas, dados por alteraciones en el segmento ST y por cambios en la onda T. Estos cambios electrocardiográficos se consideran secundarios al déficit de perfusión por la extensión retrógrada de la disección hacia los vasos coronarios (16).

Se ha estudiado la utilidad de diversos biomarcadores: el dímero D tiene un valor predictivo negativo del 100%, pero una especificidad muy baja, al ser prueba diagnóstica en el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda. (13) Otros biomarcadores en estudio incluyen fragmentos de elastina, cadena pesada de miosina de músculo liso los cuales han demostrado una especificidad del 83% y sensibilidad de 98% para el diagnóstico de DAA (15). Sin embargo en la actualidad no hay una prueba estándar de laboratorio para diagnosticar o descartar un síndrome aórtico agudo.

A nivel imagenológico se cuenta con un arsenal de ayudas diagnósticas, como lo son la radiografía de tórax, el ecocardiograma transtorácico (ETT) /transesofágico (ETE), Tomografía Computarizada (CT), angiografía coronaria y Resonancia Nuclear Magnética (RMN) (11).

En la Radiografía de tórax se han descrito diversos hallazgos sugestivos de esta patología, sin embargo ninguno es específico y deben correlacionarse con la clínica. El hallazgo más sugestivo es el ensanchamiento mediastinal, el cual se ha encontrado hasta en un 85% de los pacientes con síndrome aórtico agudo (13). Pero así mismo en un 10 al 15% de los pacientes la Rx de tórax puede aparecer como normal.

La TC de tórax es la herramienta más empleada en el servicio de urgencias; da información del segmento aórtico comprometido y de la extravasación sanguínea por ruptura aórtica con una sensibilidad del 93% (13). Permitiendo establecer la presencia de un trombo intramural, el tiempo de llenado de la luz falsa y la extensión de la dilatación aórtica (4).

El ETE es de utilidad clínica por la cercanía del esófago respecto a la aorta torácica; en algunas oportunidades la imagen se puede ver afectada por la interferencia del aire bronquial y/o traqueal; sin embargo a pesar de estas limitaciones se ha descrito una sensibilidad para el diagnóstico de DAA tipo A del 90% y del 80% para el tipo B (13). Por lo anterior se considera como una herramienta diagnóstica de primera elección en pacientes con sospecha de disección, siendo un método portátil, rápido, mínimamente invasivo que ofrece información rápida y útil respecto a la confirmación del diagnóstico, mostrando la extensión y ubicación principalmente en la porción ascendente de la aorta (4,17), con una sensibilidad entre el 77%-88% y especificidad entre el 93%- 96%, cifras que aumentan hasta el 99%, al combinar el ETE con el ETT (4).

La aortografía y la RMN, son menos utilizados en el servicio de urgencias, quizá debido a su baja disponibilidad. La RMN tiene ciertas ventajas como son la no exposición a radiación, su alta sensibilidad y es considerada de elección para el seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento médico o quirúrgico por enfermedades de origen aórtico. En cuanto a la aortografía retrógrada, era considerada anteriormente el método de elección para el diagnóstico de DAA, pero hoy en día ha sido reemplazada por los métodos no invasivos (13).

Dentro de los factores relacionados con el inadecuado diagnóstico de esta patología se incluyen la ausencia de antecedentes patológicos como historia de hipertensión arterial; la amplia variedad de su presentación clínica, y la estabilidad hemodinámica del paciente en el momento de la evaluación inicial, ya que pueden llevar al clínico a no tener en cuenta una patología de carácter catastrófico como lo es la disección aórtica (11,12).

Tratamiento

Una vez se ha diagnosticado la disección aórtica, es importante que el paciente sea sometido a una valoración quirúrgica, independientemente de la localización de la disección (14). Si el paciente es clasificado como Stanford tipo A, requiere intervención quirúrgica de inmediato, pues de no realizarse la misma, la mortalidad aumenta 1-2% por cada hora dentro de las primeras 24 a 48 horas, desde el inicio de la síntomas; siendo la mortalidad operatoria del 11% (4). Así mismo, el manejo de la disección aórtica tipo B presenta mayores controversias respecto a la conducta a seguir, pero en general se emplea en primera instancia el manejo médico, buscando disminuir las cifras tensionales (meta: mantener la presión sistólica dentro de 100-120 mmHg) y la frecuencia cardíaca, con lo cual disminuye el riesgo de ruptura aórtica; el cual se logra con la utilización de betabloqueadores tipo labetalol, propanolol, metoprolol o esmolol y en el caso de pacientes con enfermedades en las cuales exista contraindicación para su uso, como es el caso de asma, se pueden emplear bloqueadores de los canales de calcio, como el verapamilo ó diltiazem. Éste manejo médico se indica siempre y cuando el paciente no presente signos de ruptura aórtica, evidencia de alteración de la perfusión en el tracto gastrointestinal o en los miembros inferiores o un pobre control de las cifras tensionales a pesar del tratamiento médico instaurado (15).

Respecto a la disección aórtica de tipo A, el principal objetivo quirúrgico es la resección de la aorta ascendente y del arco aórtico, dependiendo de la extensión de la ruptura

intimal; este segmento comprometido debe ser reemplazado por un injerto protésico y si existe compromiso valvular, debe realizarse valvuloplastia o reemplazo valvular.

Discusión

La disección aórtica es una patología catastrófica, la cual requiere un alto índice de sospecha clínica, ya que de su pronto diagnóstico y conducta dependerá el pronóstico de cada paciente. En esta etapa inicial toma vital importancia el enfoque clínico que el médico de atención primaria otorgue a cada paciente que ingresa al servicio de Urgencias por un cuadro de dolor torácico.

Se presenta el caso clínico de un paciente joven sin factores de riesgo, quien consulta inicialmente al servicio de urgencias por presentar dolor torácico de alta probabilidad y bajo riesgo para síndrome coronario agudo, con biomarcadores cardíacos negativos y ECG sin hallazgos anormales. En quien transcurridas 3 horas de observación, por disminución del dolor y estabilidad hemodinámica dan de alta, sin establecer con claridad un diagnóstico de egreso; 27 horas posteriores al mismo, el paciente reingresa a otra Institución, con alteración del estado de conciencia y signos de bajo gasto, motivo por el cual realizan maniobras de resucitación avanzadas sin obtener respuesta, con lo cual el paciente fallece. Por no tener claridad en el mecanismo de muerte se solicita necropsia clínica con el fin de establecer causa y mecanismo específico de la misma. El cual es reportado como disección aórtica aguda del segmento ascendente de la aorta.

El caso presentado anteriormente permite observar el enfoque inicial dado al paciente, en quien se consideró únicamente el diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo, el cual fue descartado por biomarcadores y hallazgos a nivel de ECG. De esta manera se puede establecer el error en el enfoque clínico inicial, ya que al determinar etiología de dolor torácico no coronario, se da egreso al paciente, sin realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que cursan con dolor torácico y amenazan la vida, como lo son la disección aórtica aguda, el tromboembolismo pulmonar, neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, entre otros. Lo cual indica que la clínica presentada por el paciente fue subestimada y sólo se dio relevancia a los resultados paraclínicos.

Es importante tener en cuenta que los pacientes con disección de aorta presentan un espectro clínico muy amplio, desde aquel que ingresa en buenas condiciones generales y hemodinamicamente estable, hasta aquel que ingresa con compromiso severo a nivel cardiovascular,

presentando síncope o estado de shock. Es aquí cuando una adecuada anamnesis del dolor torácico (evaluando localización, calidad, intensidad, irradiación, duración, mejoría o el aumento del mismo) permite establecer una impresión diagnóstica, la cual de ser descartada, permitirá realizar un adecuado diagnóstico diferencial inicialmente de patologías que coloquen en riesgo la vida y de ser descartadas las mismas, de enfermedades que no presenten mayor gravedad y puedan ser manejadas de manera ambulatoria. Así como por ejemplo: el dolor del síndrome aórtico agudo se caracteriza por presentar su máxima intensidad desde el inicio del cuadro, en contraposición con el síndrome coronario agudo, en el cual el dolor aumenta en intensidad progresivamente.

Dadas estas consideraciones, el algoritmo mental de diagnóstico y manejo de cada entidad clínica no se debe convertir en un proceso mecánico que aleje al clínico de la necesidad de conocer la historia natural de las enfermedades y la fisiopatología de las mismas, sino que debe convertirse en un proceso dinámico de diferente enfoque en cada sujeto con el fin de que el médico general en su rol determinante del destino de cada paciente, pueda tener seguridad y tranquilidad respecto al diagnóstico y posterior manejo del paciente que ingresa al servicio de urgencias.

El paciente presentó una aparente mejoría del dolor, que se explica tanto por la administración inicial de analgésicos como por la inminente evolución de la disección hacia la ruptura aórtica, un desarrollo fatal que puede ser prevenible. Es importante resaltar en este caso la gran utilidad que hubiese tenido la realización de pruebas imagenológicas complementarias, como lo son una radiografía de tórax y/o de ser posibles las pruebas confirmatorias descritas anteriormente; ya que el pronóstico de esta entidad depende directamente de la prontitud en que se realice el diagnóstico y la instauración de medidas terapéuticas necesarias, siendo las primeras 24 horas determinantes en términos de prevención de mortalidad.

Se debe tener en cuenta en la valoración de un paciente con sospecha de Síndrome Coronario Agudo que el hallazgo de biomarcadores y electrocardiograma dentro de límites normales no descarta la presencia del mismo, y por el contrario es necesaria una evaluación más estrecha, dando prelación a la clínica que presente el individuo y complementándolo con otros paraclínicos.

De todos los detalles analizados surge la importancia de la suspicacia para la sospecha diagnóstica, la necesidad de

un adecuado diagnóstico diferencial de un dolor torácico; ya que no se puede tener la tranquilidad de dar de alta un paciente, sin establecer con claridad el origen de dicho dolor. Sin duda, es posible sospechar la disección aórtica pese a la baja incidencia de esta entidad en la población, basados en una adecuada anamnesis con énfasis en los antecedentes y la identificación de factores de riesgo, respaldados por la realización de imágenes complementarias, que desde una radiografía de tórax hasta pruebas de mayor complejidad como ETT, ETE, CT, RMN, permiten confirmar el diagnóstico, para instaurar una terapia pronta y adecuada que garantice la supervivencia del individuo.

Referencias

1. Khan I, Nair c. Clinical, diagnostic and management. Perspectives of aortic dissection. *Chest*. 2002; 122(1):311-28.
2. Zamoro J, Mayordomo J, Evangelista A. Guías de Práctica Clínica Sociedad Española de Cardiología en enfermedades de la aorta. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 531-41.
3. Vargas F, Gómez M. Disección aórtica. Capítulo XVII. Fundación SantaFé.
4. Jaramillo N, Alviar C. Disección de Aorta. Aspectos básicos y manejo endovascular. *Sociedad Colombiana de Cardiología*. 2005; 12 (2): 64-79.
5. Kamalakannan D, Rosman H, Eagle K. Acute aortic dissection. *Crit Care Clin*. 2007; 23: 779-800.
6. Tsai T, Nienaber C, Eagle K. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112: 3802-3813.
7. Sosnowski AW, Jutley RS, Masala N, Alexiou C, Swanevelder J. How I do it: transapical cannulation for acute type-A aortic dissection. *J Cardiothorac Surg*. 2008 Jan 29; 3:4.
8. Akin I, Kische S, Rehders, T. Acute Aortic syndromes. *Medecine*. 2010; 38 (8): 450-55.
9. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001 Sep; 22(18):1642-81.
10. Kahn SL, Dake MD. Stent graft management of stable, uncomplicated type B aortic dissection. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007; 19(2):162-69.
11. Asouhidou I, Asteri T. Acute Aortic Dissection: be aware of misdiagnosis. *BMC Res Notes*. 2009; 2(25): 1756-1186.
12. Ranasinghe AM, Bonser RS. Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 2; 56(19):1535-41.
13. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM 3rd, Eagle KA. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. *Mayo Clin Proc*. 2009 May; 84(5):465-81.
14. Milewicz D, Reich D, Svensson S, Isselbacher M. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55: 27-129.
15. Gollidge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet*. 2008 Jul 5;372(9632):55-66.
16. Hirata K, Wake M, Kyushima M, Takahashi T, Nakazato J, Mototake H, et al. Electrocardiographic changes in patients with type A acute aortic dissection. Incidence, patterns and underlying mechanisms in 159 cases. *J Cardiol*. 2010 Sep; 56(2):147-53.
17. Klein DG. Thoracic aortic aneurysms. *J Cardiovasc Nurs*. 2005 Jul-Aug; 20(4):245-50.
18. Contreras E, Zuluaga S, Gómez J; et al. Disección aórtica: estado actual. *Rev Costarr Cardiol*. 2009; 11(1): 19-27.

PACIENTE IMAGINARIO 1

OMAR JAVIER CALIXTO

Paciente femenina, 42 años de edad, casada, natural de Villavicencio, procedente de Bogotá actualmente ama de casa.

Enfermedad actual: Paciente quien refiere cuadro de aproximadamente cuatro semanas consistente en poliartralgias comprometiendo inicialmente pequeñas articulaciones metacarpofalángicas de forma bilateral que progresa a compromiso de articulaciones de rodilla, cadera, cuello de pie, acromio humeral y muñeca, junto a presencia de mialgias generalizadas que limitan la movilidad, asocia hace tres semanas inicio de tos seca ocasional de predominio matutino, no emetizante no cianozante, no expectoración, no hemoptisis y picos febriles no cuantificados, sin embargo desde hace tres días presenta sensación de ahogo y deterioro de su clase funcional junto a expectoración hemoptoica, razón por la cual consulta.

Antecedentes: Patológicos: niega Farmacológicos: Acetaminofén 500 mg cada 6 horas desde hace dos semanas. Quirúrgicos: apendicetomía hace 19 años. Traumáticos: niega. Ginecológicos: menarquia 12 años, ciclos regulares cada 30 días por 4 días, Gestaciones 2 Partos 1 Vaginales 1 Cesáreas 0 Abortos 1 menor a las 12 semanas, planificación dispositivo intrauterino hace 1 año. Tóxicos: ingesta de alcohol ocasional, niega consumo de cigarrillo o drogas ilícitas. Familiares padre con hipertensión arterial y cardiopatía, madre con lupus sistémico eritematoso sin compromiso renal, tía materna con cáncer de seno a los 48 años.

Revisión por sistemas: Refiere aparición de lesiones en miembros inferiores de inicialmente tipo macula y pápula que progreso a placas desde hace tres semanas. Diuresis presente sin cambios macroscópicos, deposiciones sin cambios de consideración en hábito intestinal, niega otra sintomatología.

Examen físico: Paciente ansiosa, en regular estado general. Frecuencia cardiaca: 124 latidos/minuto, frecuencia respiratoria: 24 respiraciones/minuto, tensión arterial 105/60 mmHg, temperatura: 38,0°C, saturación ambiente 73%. Peso 55 Kg, talla 162 cm. Cabeza y cuello: normocefala mucosa oral húmeda no se observan lesiones, no adenopatías cervicales, no soplos carotideos no tirajes supraclaviculares. Tórax: simétrico expansible con tirajes intercostales sin matidez a la percusión, ruidos cardiacos rítmicos taquicardicos sin soplos, ruidos respiratorios hipoventilados en ápices con presencia de roncus

y sibilancias en ambos campos pulmonares. Abdomen: plano, ruidos intestinales presentes, no doloroso a la palpación no se identifican organomegalias o masas, no signos de irritación peritoneal, timpánico a la percusión. Extremidades: eutróficas con presencia de lesiones tipo macula papular que no desaparecen ante la digitopresión de distribución uniforme en miembros inferiores. Genitourinario: sin alteraciones morfológicas. Neurológico alerta, orientada en tiempo lugar y persona, funciones mentales superiores conservadas, no signos de focalización, no signos meníngeos, no déficit motor o sensitivo.

Evolución: Se considera inicialmente un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), neumonía y sospecha de infección por virus influenza AH1N1 y lupus eritematoso sistémico. Se considera traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI). Se realiza radiografía de tórax donde se evidencia presencia de infiltrados de ocupación alveolar de predominio perihiliar y bilateral, anemia normocítica normocrómica en el análisis del hemograma. Ante estos hallazgos se considera una hemorragia alveolar difusa y durante las horas de la noche la paciente presenta hematuria macroscópica. Se plantea posibilidad de poliangeitis microscópica o enfermedad mixta del tejido conectivo se inicia terapia inmunomoduladora. Paciente al cabo de tres días presenta mejoría clínica con resolución de la hemoptisis pero presenta epistaxis frecuentes, persiste con hematuria.

Es valorada por el servicio de otorrinolaringología quienes evidencian lesión en cavidad nasal a la cual se le toma biopsia. Continúa evolución estable con mejoría de sintomatología luego de manejo con metrotexate y corticoesteroides.

Analice el caso presentado y responda las siguientes preguntas:

1. Con los datos suministrados en el caso clínico ¿qué otros diagnósticos diferenciales se pudieron considerar inicialmente?
2. Es frecuente la aparición de una sintomatología tan frecuente en una paciente previamente sana?
3. Como esperaría el resultado de la biopsia de la lesión ubicada en cavidad nasal?
- 4.Cuál sería su impresión diagnóstica de acuerdo a lo presentado? y qué prueba solicitaría para confirmarla?

Respuestas: página 115.

PACIENTE IMAGINARIO 2

ANDRÉS C. PRIETO FORERO

Motivo de consulta: “Me duele el pecho y no puedo respirar bien”.

Enfermedad actual: Paciente de 62 años con antecedente de prostatectomía abierta por CA de próstata hace 3 semanas quien consultó hace 4 días por cuadro clínico de 6 días de evolución (a hoy) de disnea de medianos esfuerzos que comenzó al iniciar la deambulación ya que el paciente permaneció en reposo desde el día del procedimiento, junto a lo cual aparece fiebre vespertina (hasta 38 °C) y dolor tipo punzada con tope inspiratorio en la base del hemitórax derecho. Evaluado por su médico, planteó el diagnóstico de neumonía e indicó tratamiento ambulatorio con una cefalosporina de 2da generación. Sin embargo, reconsulta por presentar acentuación del dolor torácico, disnea en reposo y expectoración hemoptoica. Los exámenes preoperatorios, incluida una radiografía de tórax, fueron normales.

Revisión por sistemas: Refiere leve dolor en epigastrio. Niega síntomas urinarios, deposiciones (+) de características normales. Niega cefalea o síntomas neurológicos.

Antecedentes: *Patológicos:* En el período postoperatorio cursó con infección urinaria tratada con ciprofloxacina 250mg cada 12horas por lo cual permaneció en reposo durante 10 días, hemorragia digestiva por úlcera duodenal a los 30 años, CA de próstata. *Quirúrgicos:* Prostatectomía hace 3 semanas por CA de próstata. *Toxico-alérgicos:* Ex-fumador (20 paq/año). Niega algún otro antecedente.

Examen Físico: Conciente, lúcido, orientado, ansioso, disneico.

- FC: 120 lat/min regular
- PA: 100/60
- FR: 32 resp/min, T= 37,8 °C.
- Piel: Pálida, sudorosa, llene capilar conservado
- Ingurgitación yugular (+) en 45°.
- Examen pulmonar: Murmullo pulmonar conservado con escasas sibilancias difusas.

- Corazón: Ritmo regular. No se auscultan soplos.
- Examen abdomen: Normal.
- Extremidades: Bien perfundidas, eutróficas, sin edema, pulsos conservados.

1. Con los datos obtenidos en la anamnesis, revisión por sistemas, antecedentes y examen físico ¿Cuáles serías sus impresiones diagnosticas más probables?
2. ¿Qué secuencia de estudio emplearía en este caso clínico?

Paraclínicos:

Cuadro Hemático:
Hematocrito: 38%
Hemoglobina: 13mg/dl
Leucocitos: 10.400 x mm³
Neutrofilos: 68%
Linfocitos: 20%
Plaquetas: 350000

Rx de tórax: Informada normal.

Gases arteriales:
pH: 7,49
PaO₂: 56 mmHg
SaO₂: 88%
PaCO₂: 27 mmHg
HCO₃: 18 mEq/l.

ECG: taquicardia sinusal, bloqueo completo de rama derecha.

3. Con los datos obtenidos en los paraclínicos ¿Cuál es su impresión diagnostica? ¿Qué otro paraclínico solicitaría para confirmar la impresión diagnostica?
4. ¿Cuáles son los criterios de WELLS y que probabilidad hay para TEP según estos criterios?
5. ¿Qué tratamiento recomendaría iniciar usted?

Respuestas: páginas 115-116.

BREVE RESEÑA DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ALFREDO URIBE ARDILA

Aspectos Generales

Los desórdenes del metabolismo o Errores innatos del metabolismo (EIM), son causados por defectos genéticos que repercuten en el funcionamiento enzimático normal y generalmente producen un bloqueo de una ruta metabólica ya forme parte del anabolismo o de catabolismo celular^(2,3).

La conexión entre genes mutantes y mal funcionamiento de vías metabólicas fue reconocida por primera vez en 1903 por Archibaid Garrod⁽²⁾, sólo 3 años después que fueran redescubiertos los principios básicos de la herencia, postulados originalmente por Gregor Mendel en 1866. En ese entonces Garrod concluyó, a partir del análisis de genealogías de familias afectadas, que existía una cierta relación entre los “factores” (hoy genes) identificados por Mendel y algunas enfermedades humanas como la alcaptonuria. Posteriormente pudo describir, a través del seguimiento de familias con uniones consanguíneas, que la frecuencia de hijos afectados era mayor y que los padres cumplían el papel de portadores sanos de estas entidades, esto último lo llevo a inferir que los factores o genes responsables de estas patologías eran alelos mutantes de expresión recesiva que expresaban un fenotipo que comprometía una reacción enzimática específica, la cual produce bloqueo metabólico. Garrod llamó a este nuevo fenómeno clínico **Errores Innatos del Metabolismo (EIM)**.^(2,3,4)

Los EIM son entonces el resultado de la ausencia o disminución en la actividad biológica de una proteína, principalmente de naturaleza enzimática, cuya forma de herencia en la mayoría de los casos es autosómica recesiva. Bajo esta perspectiva el escenario investigativo es dantesco dado que en el microambiente celular global pueden operar más de 3000 pasos metabólicos diferentes, con diferentes mecanismos de herencia. En ese orden de ideas, si la gran mayoría de las etapas sintéticas o degradativas que ocurren en el organismo, son controladas por enzimas y proteínas reguladoras siguiendo una codificación genética y por lo tanto expuestas a una mutación, la posibilidades clínicas no dejan de ser sorprendentes, en razón, a que a la fecha solamente se ha relacionado alrededor de 650 enfermedades con alteraciones en los procesos bioquímicos corporales⁽⁶⁾.

La fisiopatología de los EIM (Ver figura 1), comenzó a aclararse hacia 1948 cuando Gibson logró demostrar la deficiencia enzimática en una enfermedad. Esto sucedió con la metahemoglobinuria recesiva. Pauling e Ingram sellaron el concepto argumentando que los errores innatos del metabolismo son causados por genes mutantes que generan proteínas anormales cuya actividad funcional estaba alterada, en su investigación sobre la etiología de la anemia de células falciformes En 1952 Con y Cori lograron detectar la deficiencia de glucosa 6-fosfatasa en la enfermedad de Von Gierke. En 1953 Jervis demostró el déficit de fenilalanina hidroxilasa en la fenilcetonuria^(2,6).

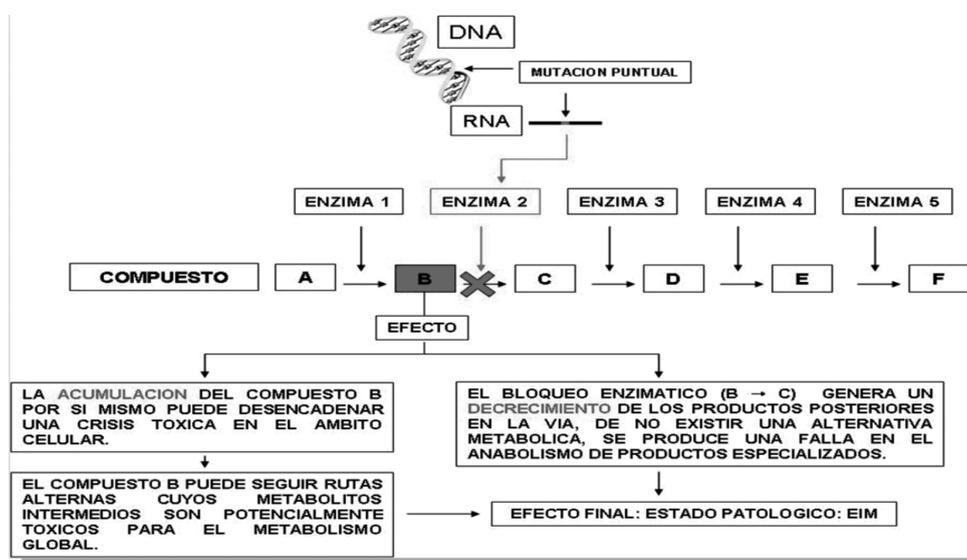


Figura 1. Flujo sobre la fisiopatología de los desórdenes del metabolismo.

Con todo el proceso investigativo, que se ha desarrollado para el conocimiento de los **EIM**, se ha establecido que la presentación clínica de estas alteraciones se da bajo tres mecanismos generales^(2,5,6):

- Ausencia del producto final de una ruta metabólica.
- Acumulación del producto previo a la alteración en la vía; el producto puede ejercer un efecto tóxico.
- Utilización de vías alternas, con la formación de productos intermedios en cantidades nocivas para el organismo.

Enfermedad metabólica en Colombia

Los protocolos de investigación y diagnóstico de los **EIM**, llevan más de 50 años en los países desarrollados, a tal punto que ocupan el primer lugar dentro de las prioridades de salud pública, en nuestro medio vamos a completar dos décadas de investigación formal, y se tienen establecidos esquemas de diagnóstico y protocolos de manejo generales para diversas entidades, sin embargo la gran dificultad que afronta los grupos de trabajo en EIM es el costo de los tratamientos y seguimientos de los pacientes, dado que no son una prioridad para los esquemas de salud estatal en nuestro país. En la casuística global, no obstante, en lo que refiere al Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes en el periodo 1995 – 2011, se han atendido

19.980 remisiones de pacientes con alta sospecha de una alteración metabólica, de las cuales en promedio un 2 % ha resultado positivo para los protocolos diagnósticos, que reúnen entre otras patologías alteraciones en el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, desórdenes del metabolismo lisosomal y enzimopatías eritrocitarias.^(1,7)

Bibliografía

1. ALVEAR, C., URIBE, A., BARRERA, L.A., Los Errores Innatos del Metabolismo en Colombia. Acta Médica Colombiana (1998) Vol 23 No.1.
2. COLOMBO M., CORNEJO E., RAIMANN B. Errores Innatos en el Metabolismo del Niño., Capítulo I: Base moleculares de las enfermedades genéticas. Editorial Universitaria. (2003) Pág. 39-40.
3. CORREA J. GOMEZ J., Y POSADA R., Fundamentos de Pediatría, Hematología, Neoplasias, Nefrología Oftalmología y Genética tomo IV Editorial CIB (1994) Pág. 1921 – 1924.
4. DHONDT, J., ET AL., Economic Evaluation of Cost-Benefit Ratio of Neonatal Tamizaje Procedure for Phenylketonuria an Hypothyroidism, J Inher Metab Dis (1991) 14:633-639.
5. HERNÁNDEZ S., ZORRO S., ESPINOSA E. Y., URIBE A. Guía de manejo de errores Congénitos del metabolismo. Pediatría (2001) Vol 32 No.2 junio.
6. SCRIVER, C., BEAUDET, A., SLY, W., VALLE, D., "The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill, (1995); Pág. 327 - 395.
7. URIBE A. ESPAÑA M., MURILLO P. Selective screening of 9400 Colombian patients oriented toward the detection of inborn metabolic disorders, epilogue of 13 years of investigation. Rev Invest Clin (2009);61 (Supl): 35 – 100.

I. LOS PREMIOS NOBEL EN MEDICINA Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO DE LAS NUEVAS TÉCNICAS TERAPÉUTICAS Y EN EL DIAGNÓSTICO

ANDRÉS C. PRIETO FORERO
ESTUDIANTE IX SEMESTRE

Robert Koch

Médico Alemán nacido en el año de 1843, quien con sus numerosos trabajos de investigación, sentó las bases de la microbiología médica moderna. Después de trabajar como cirujano militar en la guerra Franco-Prusiana de 1870, Koch ejerció su profesión en Wollstein y Breslau, ciudades donde realizó numerosos experimentos con sangre de animales muertos a causa del carbunco, enfermedad mortal de la época y que actualmente sigue siendo un importante problema de salud pública (1).

El carbunco o ántrax es una enfermedad contagiosa, aguda y grave usada desde la segunda guerra mundial como arma biológica ya que uno de los principales factores de virulencia del bacilo gram positivo causante de la entidad es la producción de esporas. Para tal fin, se utilizan cepas especialmente virulentas; dichas esporas deben prepararse sin formar grumos, que dificultarían la penetración en los alveolos pulmonares necesaria para causar la variante más letal de la enfermedad y en una alta concentración, pues se requieren de 8000 a 50000 esporas para causar la patología en una persona (2).

Su efectividad como agente letal quedó demostrada al producirse una fuga accidental de esporas en una instalación militar en las cercanías de la ciudad soviética de Sverdlovsk (hoy Ekaterimburgo) en 1979. La epidemia, atribuida por las autoridades al consumo de carne contaminada, causó unas 96 víctimas mortales. De igual forma, en 2001 tuvo lugar un ataque terrorista en Estados Unidos, en el cual se usaron esporas introducidas en cartas de correo. Este ataque causó 17 casos de carbunco y 5 fallecimientos (2,3).

Sin embargo, no fue por sus, igualmente exitosos, trabajos como la descripción del ciclo de vida del bacilo del ántrax y su relación con la enfermedad del ántrax en 1876, ni por la identificación del bacilo del cólera en 1884 que fue acreedor del premio nobel de medicina de 1905, si no por la identificación minuciosa del bacilo de la tuberculosis en 1882 y sus trabajos posteriores con

el objetivo de dar un tratamiento efectivo contra esta enfermedad infectocontagiosa (1).

En su lucha contra la tuberculosis que afectaba Europa, Koch aportó medios técnicos más precisos para el examen de las bacterias, como soluciones de acetato de potasio y bálsamo de canada para la fijación; violeta de metilo, marrón de anilina o fucsina para la coloración; los medio de cultivos solidificando líquidos por medio de gelatina y la fotografía de preparados microscópicos. Así, posterior al descubrimiento del bacilo tuberculoso, mientras era catedrático de la universidad de Berlín y editor de la revista "Higiene y enfermedades infecciosas" Koch creyó descubrir un remedio eficaz anunciando prematuramente una cura para la tuberculosis en 1890, la tuberculina (1,2).

La tuberculina no fue finalmente el preparado que podía acabar con la tuberculosis, pero se reveló como un medio altamente eficaz para el diagnóstico precoz de la enfermedad; esta prueba consiste en inyectar antígenos a un organismo para comprobar si se ha producido contacto con la bacteria *Mycobacterium* o en su defecto con la vacuna BCG. Es una inyección intradérmica de 0.1 ml de derivado purificado de antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* (2).

Así mismo, Koch contribuyó a sentar las bases de la microbiología médica estableciendo los llamados *postulados de Koch*, que siguen siendo perfectamente válidos actualmente para conocer si un microorganismo es el causante de una enfermedad determinada (2,5). Según estos postulados, en primer lugar, se plantea la necesidad de la asociación constante de un agente biótico con el hospedero enfermo, para proceder luego a su aislamiento, su caracterización y su cultivo in vitro en ausencia de otros microorganismos. Una vez logrado esto, bajo condiciones axénicas, se procede a la inoculación de un hospedero sano con el fin de reproducir y desencadenar el mismo cuadro patológico inicial, es

decir, el mismo síndrome con su típica sintomatología y alteraciones en el hospedero, para finalmente, conseguir los dos aislamientos del agente biótico del medio natural y del cultivado los cuales deben coincidir en sus rasgos morfológicos y biológicos relevantes (5). Con sus investigadores en el instituto de enfermedades infecciosas de Berlín, del cual fue fundador, Koch contribuyó a un mayor conocimiento del paludismo, la peste bubónica, la lepra y la enfermedad del sueño hasta el día de su muerte en Baden-Baden Alemania el año de 1910 (1).

Camilo Golgi – Santiago Ramón y Cajal

En 1906 el Premio Nobel en Fisiología y Medicina fue otorgado a Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal por revelar la belleza interior del sistema nervioso mediante el desarrollo de métodos que podrían resaltar y dar color a sus principales componentes, permitiendo observar la anatomía histológica del sistema nervioso y logrando que fuese documentado en detalle (1).

Camilo Golgi nació en Corteno (Italia) el año de 1844. Estudió medicina en la universidad de Pavía y luego trabajó cierto tiempo en clínicas psiquiátricas donde observó que su verdadera pasión era la histología. Fue profesor de anatomía de la Universidad de Turín y Siena al igual que catedrático de histología en Pavía. Fue allí donde comenzó a estudiar la materia gris del cerebro sobre la segunda mitad del siglo XIX, época en la que la estructura del sistema nervioso permanecía lejana e ignota debido a que las técnicas utilizadas para teñir las células nerviosas no era la adecuada en esos momentos. En la búsqueda de un método de tinción mejor, Golgi descubrió una manera de impregnar el tejido nervioso utilizando bicromato potásico en una solución de nitrato de plata, visualizando así toda la estructura neuronal de la masa cerebral y el cerebelo. Según la hipótesis del médico Italiano, había una red extraordinariamente fina en la sustancia gris de los centros nerviosos, publicación que realizó en su obra fundamental "*Sulla fina anatomía degli organi centrali del sistema nervoso*" en el año de 1886, la cual marcó una inflexión importante en el saber neurohistológico (1,6).

Aunque Golgi se hizo acreedor del premio nobel por sus investigaciones en el Sistema Nervioso, hay que resaltar que realizó estudios muy importantes sobre el plasmodio del paludismo y la red intracelular presente en casi todas las células eucariotas que lleva su nombre, "*el aparato o complejo de Golgi*". Camilo Golgi murió en Pavía el año de 1926 (1).

Por otra parte, Ramón y Cajal supero las investigaciones neurohistológicas y perfecciono el método cromoargéntico de Golgi, mejorado su resolución e investigando a través de esta técnica cerebros y formas nerviosas menos diferenciadas en aves y mamíferos jóvenes. Armado con un microscopio, lápiz y papel, y dotado de talento artístico, Cajal generó miles de hermosos dibujos que representan los intrincados detalles de tejido nervioso. A partir de sus observaciones, Cajal desarrolló la teoría en la cual se postula un número incontable de unidades funcionales como componentes principales del cerebro, las cuales su colega Wilhelm von Waldeyer-Hartz años más tarde las llamaría neuronas. De acuerdo con esta doctrina de la neurona, estas células individuales tienen su propio conjunto de procesos nerviosos y el contenido de cada célula no entra en contacto directo con la de otras células. Cajal afirmaba que cada neurona transmite su información a otras células a través de fibras nerviosas que se extienden a lo largo de un neurone y que terminan por contacto en la sustancia gris en la médula espinal, el lóbulo olfatorio el óptico y la retina, formulando así en 1901 el principio de polarización dinámica de la propagación de la excitación neuronal desde las dendritas al axón (7).

Santiago Ramón y Cajal nació en Petilla de Aragón, Navarra España en 1852. Realizó sus estudios de medicina en Zaragoza donde ganó una plaza de médico militar. Posteriormente se trasladó a Madrid donde obtuvo su doctorado y se dedicó a ser catedrático de Anatomía e Histología en la Universidad de Valencia, Barcelona y Madrid. Desde allí, obtuvo sus mayores logros en investigación y realizó la publicación de su libro clásico en la docencia médica "*Manual de Histología*" después del cual murió en el año de 1934. A este médico Español se debe la invención de técnicas importantes en la actualidad como lo son el formol-Urano o el sublimado-oro que permitieron nuevas investigaciones del sistema nervioso, además de permitirle a partir del método fotográfico de Simarro determinar la disposición de las neurofibrillas en el protoplasma nervioso y en las arborizaciones pericelulares (8).

Sin embargo, en el momento en que el Premio Nobel fue otorgado, Camilo Golgi no apoyó la teoría de la neurona que Cajal había publicado, ya que sus observaciones indicaban que el sistema nervioso era una red continua, la cual formaba por completo una entidad anatómica distinta. A pesar de su diferencia de opinión, Golgi y Cajal se convirtieron en los primeros científicos que compartieron alguna vez un premio Nobel (1).

Referencias

1. Nobel foundation. Nobelprize.org. Nobel Web AB, 2012. [fecha de acceso 15 de mayo del 2012] Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prozes/medicine/.
2. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Microbiología Medica. Elsevier España. 4ed 297:415.
3. Picazo J. El carbunco en la guerra bacteriológica. Portal Médico UCM. [fecha de acceso 15 de mayo del 2012] Disponible en: <http://www.ucm.es/info/fmed/medicina.edu/Temasinteres/carbunco.htm>
4. Lengel A. CNN.com – Transcripts. The Washington Post. 2005. [fecha de acceso 02 de marzo del 2012]. Disponible en: <http://transcripts.cnn.com/TRANSCRIPTS/0110/26/ltm.08.html>
5. Volcy C. Genesis and evolution of Koch postulates and their relationship with phytopathology. A review. Agron Colomb. 2008. 26(1):107-115.
6. Torres O. La técnica de impregnación argéntica de Golgi. Conmemoración del centenario del premio nobel de Medicina (1906) compartido por Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal. Biomédica. 2006. 26:498-508.
7. López J. Cajal y la estructura histológica del sistema nervioso. Investigación y Ciencia. 1993.197:6-13.
8. Corral I, Corral C, Corral A. Cajal's views on the Nobel Prize for physiology and medicine. J Hist Neurosci. 1998. 7:43-9.

II. CONGRESOS DE MEDICINA 2012

JULIANA ARTEAGA
ESTUDIANTE VII SEMESTRE
JULIE PAOLA SÁNCHEZ
ESTUDIANTE IX SEMESTRE

Anestesiología

XXI Congreso Internacional del Dolor. 4 al 6 de Octubre de 2012. Bogotá, Colombia.

XXX Congreso Colombiano de Anestesiología y Reanimación. 9 al 12 de mayo de 2013. Cartagena, Colombia.

Cardiología

Congreso Estado Actual de Enfermedades Cardiacas y Vasculares. 5 al 7 de Septiembre de 2012. Medellín, Colombia.

II Congreso Avances Enfermedades Cardiovasculares. 1 al 2 de Noviembre de 2012. Medellín, Colombia.

Ciencias Básicas

XLVII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas. 9 al 13 de Octubre de 2012. Cali, Colombia.

XVII Congreso Latinoamericano de alergia, asma e inmunología. 24 al 27 de Octubre de 2012. Cartagena, Colombia.

VIII Congreso Colombiano de Morfología. 1 al 3 de Noviembre de 2012. Tunja, Colombia.

Cirugía

VIII Congreso Regional Bolivariano de Cirugía Plástica FILACP y XXXIV Congreso Nacional de la SCCP. 17 al 20 de Abril de 2013. Santa Marta, Colombia.

XIX Congreso Federación ibero Latinoamericana de Cirugía Plástica y reconstructiva – FILACP. 22 al 26 de Mayo de 2012. Medellín, Colombia.

Simposio Nacional. Avances en la reconstrucción de la pared abdominal. 1 de Junio de 2012. Bogotá DC, Colombia.

VIII Congreso Internacional de Trauma y Cirugía 12 al 13 de Julio de 2012. Bogotá, Colombia.

XXXVIII Congreso Nacional de Avances en Cirugía. 22 al 25 de Agosto de 2012. Cali, Colombia.

V Congreso Internacional de *Coloproctología*. 31 de Agosto al 1º Septiembre de 2012. Pereira, Risaralda

Cirugía Pediátrica

XVIII Congreso de Cirugía Pediátrica y V Congreso Iberoamericano de Cirugía Pediátrica. 21 al 25 de agosto del 2012. Cartagena, Colombia.

Dermatología

XXIX Congreso Colombiano de Dermatología. 3 al 6 de Agosto de 2012. Armenia, Colombia.

Endocrinología

IV Curso Internacional de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 19 al 22 de julio de 2012. Cartagena, Colombia.

Simposio Diabetes: La Pandemia Anunciada. 10 al 11 de agosto de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Gastroenterología

Curso Internacional retos Clínicos en la Gastroenterología de Urgencias. 31 de agosto al 1º de septiembre del 2012. Pereira, Colombia.

Congreso Nacional Fundamentos de Gastroenterología: De Colombianos Para Colombianos. 22 al 23 de noviembre de 2012. Villavicencio, Colombia.

Genética Clínica

XII Congreso de Genética Humana 10 al 12 de Octubre. Santa Marta, Colombia

Imagenología

XXXVII Congreso Colombiano de Radiología. 4 al 6 de agosto de 2012, Cartagena, Colombia.

Infectología

Curso de Actualización en Infección Fúngica Invasora y Detección de la Resistencia de los Hongos Patógenos Humanos a los Anti fúngicos. 16 al 19 de Julio de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

IX Congreso Nacional de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. 22 al 25 de Mayo de 2013. Cartagena, Colombia.

II Curso Latinoamericano de ECMO y Asistencia Ventricular. 6 al 9 de Junio del 2012. Bucaramanga, Colombia

II Simposio de Actualización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo componente pediátrico y neonatal. 6 al 7 de Julio de 2012 Cuidado intensivo. Cali, Colombia.

V Simposio Internacional de Ventilación Mecánica para Expertos. 19 al 20 de Octubre de 2012. Isla de Barú, Colombia

Medicina Estética

XI Congreso Colombiano de Medicina Estética. 16 al 18 de Agosto de 2012. Santa Marta, Colombia.

Medicina Familiar

Congreso de Medicina Familiar. V Jornada de Actualización en Medicina Familiar. III Encuentro Nacional de Residentes de Medicina Familiar. 1 al 3 de Noviembre de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Medicina Interna

I Simposio de Medicina Interna y Mujer 18 de Mayo de 2012. Manizales, Colombia.

XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. 11 al 14 de Octubre de 2012. Cartagena, Colombia.

X Congreso Colombiano de Menopausia. 15 al 17 de Febrero de 2013. Bogotá, Colombia.

Medicina Legal

XVI Congreso Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. 15 al 16 de Agosto de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Neumología

IV Curso de Actualización en Neumología: Tratamiento de Enfermedades Respiratorias. 1° de Septiembre de 2012. Ibagué, Colombia.

Neurología

V Simposio Colombiano de Deterioro Cognoscitivo y Primer Encuentro de Clínicas de Memoria. 27 al 29 de Julio de 2012. Bogotá DC, Colombia.

XV Congreso Nacional de Epilepsia y II Encuentro Andino. 1 al 4 de Agosto de 2012. Pereira, Colombia.

VII Congreso Internacional Cerebro y Mente. I Congreso Antioqueño de Neurología y Neuropediatría. 22 al 25 de Agosto de 2012. Medellín, Colombia.

XVI Congreso Colombiano de Medicina del Sueño. 14 al 17 de Noviembre de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Oftalmología

XXXV Congreso Nacional e Internacional de Oftalmología. 21 al 25 de Agosto de 2012. Cartagena, Colombia.

Ortopedia y Traumatología

VIII Congreso Internacional de Trauma y Cirugía. 12 al 13 de Julio de 2012. Bogotá DC, Colombia.

IV Curso de Ortopedia Geriátrica. 13 al 14 de Julio de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Encuentro Latinoamericano de Cirujanos de Cadera y Rodilla. 8 al 11 de Agosto de 2012. Cartagena, Colombia.

IV Curso Bienal Internacional de Hombro y Codo. 10 al 12 de Octubre de 2012, Cartagena, Colombia.

XXV Congreso Panamericano de Trauma. 14 al 17 de Noviembre 2012. Medellín, Colombia.

VII Encuentro Nacional de Residentes de Ortopedia y Traumatología. 7 al 8 de Diciembre de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Pediatría

III Simposio Internacional de Actualización en Pediatría 14, 15 y 16 de Junio de 2012. Cartagena, Colombia.

XIV Curso Internacional de Infectología Pediátrica 27 al 30 de junio de 2012 Cali, Colombia.

IV Congreso Internacional de Otorrinolaringología Pediátrica. 17 al 19 de Agosto de 2012. Bogotá DC, Colombia.

X Congreso Colombiano de Neumología y Asma pediátrica y X Encuentro de Fibrosis Quística. 29 de agosto al 1° de Septiembre de 2012. Medellín, Colombia.

VII Congreso de Pediatría. 27 al 29 de Septiembre de 2012. Bucaramanga, Colombia.

VII Congreso Panamericano de Neonatología. 18 al 22 de Octubre de 2012. Cartagena, Colombia.

XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría. 14 al 18 de Noviembre de 2012. Cartagena, Colombia.

Otorrinolaringología

XXXVI Congreso Nacional de Otorrinolaringología ACORL. 17 de mayo de 2012 .Cali, Colombia.

Urgencias

V Curso Actualización en Urgencias en Medicina interna Marzo 23 de 2012. Ibagué, Colombia.

XI Seminario Saber de Urgencias. 26 al 27 de Julio del 2012. Medellín, Colombia.

II Congreso Internacional y Nacional en Medicina de Emergencias ACEM 2012. 9 al 11 de noviembre de 2012. Bogotá DC, Colombia.

Urología

Congreso de la Confederación Iberoamericana de Urología 2012. 4 al 8 de septiembre de 2012. Cartagena, Colombia.

Otros

II Curso – Congreso Colombiano e Internacional de Ingeniería de Tejidos y Medicina Regenerativa. 15 al 18 de Agosto de 2012. Medellín, Colombia.

XXVI Congreso Nacional de Medicina Física y Rehabilitación. 10 al 13 de Octubre de 2012. Armenia, Colombia.

III. THE MICHIGAN ENGLISH TEST (MET)

ANGÉLICA MARÍA PINZÓN BELTRÁN

El MET es un nuevo examen elaborado por el Instituto de la Lengua Inglesa en la Universidad de Michigan. En Cambridge, Es usado para medir el capacidad en ingles dentro del contexto laboral, social, y educacional. Esta prueba mide el nivel de comprensión auditiva, lectura, gramática y vocabulario, brindando resultados confiables y válidos.

El MET es un examen que utiliza lápiz y papel. Se puedes rendir cada mes, menos en el mes de diciembre.

Dura unos 135 minutos y contiene 135 preguntas de selección múltiple dividida en dos secciones.

Sección I	Escuchar	45 minutos
------------------	-----------------	-------------------

60 preguntas que miden la habilidad de entender discursos y conversaciones dentro del contexto social, académico, y laboral.

Sección II	Gramática y Comprensión de Lectura	90 minutos
-------------------	---	-------------------

25 preguntas que miden el conocimiento y control de estructuras gramaticales.

ENTORNO

50 preguntas que miden la habilidad de leer y entender textos tomados de una variedad de contextos.

El MET, es reconocido a nivel internacional de acuerdo a las normas establecidas por la Association of Language Teachers in Europe (ALTE) y el European Common Reference Framework. (CREF).

Basado en la nota que recibiría, el MET certifica un nivel de A2 (ALTE 1) hasta C1/ALTE 4.

El MET no es un examen de admisión para aplicar a universidades en Estados Unidos, Canadá o Reino Unido.

<http://www.cambridgemichigan.org/met>

IV. RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO 1

1. Síndrome de Churg Strauss, poliangiitis microscópica, lupus eritematoso sistémico
2. Se considera que el compromiso pulmonar o renal al momento del diagnóstico puede encontrarse en cerca de 50% de los pacientes
3. Cambios histológicos con granulomas inflamatorios en la pared de la arteria o en el área perivascular o extravascular.
4. Granulomatosis de Wegener con síndrome pulmón riñón como compromiso inicial, se solicitarían pruebas de c-ANCA y p-ANCA junto a la evaluación de las biopsias con evidencia de lesión granulomatosa.

V. RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO 2

1. IAM de Cavidades derechas o cara posterior, Neumonía con germen multiresistente, TEP, Hemorragia de Vías digestivas altas, CA metastasico a pulmón, sepsis a descartar, Exacerbación de EPOC?
2. Cuadro Hemático, Gases arteriales + Lactato, Uroanálisis + GRAM, Función Renal, EKG, Rx de Tórax.
3. TEP, SS// Según probabilidad pretest y estabilidad clínica Dímero D, Ecocardiograma, AngioTAC, Gammagrafía Ventilación/perfusión o Angiografía Pulmonar.
- 4.

Escala de Wells	Puntos
Otros diagnósticos menos probables que TEP	3
Signos de TVP	3
TVP o TEP previo	1.5
FC > 100 x	1.5
Reciente Cirugía o inmovilización en 4 semanas previas	1.5
Cáncer tratado en últimos 6 meses o en tto paliativo	1
Hemoptisis	1

ENTORNO

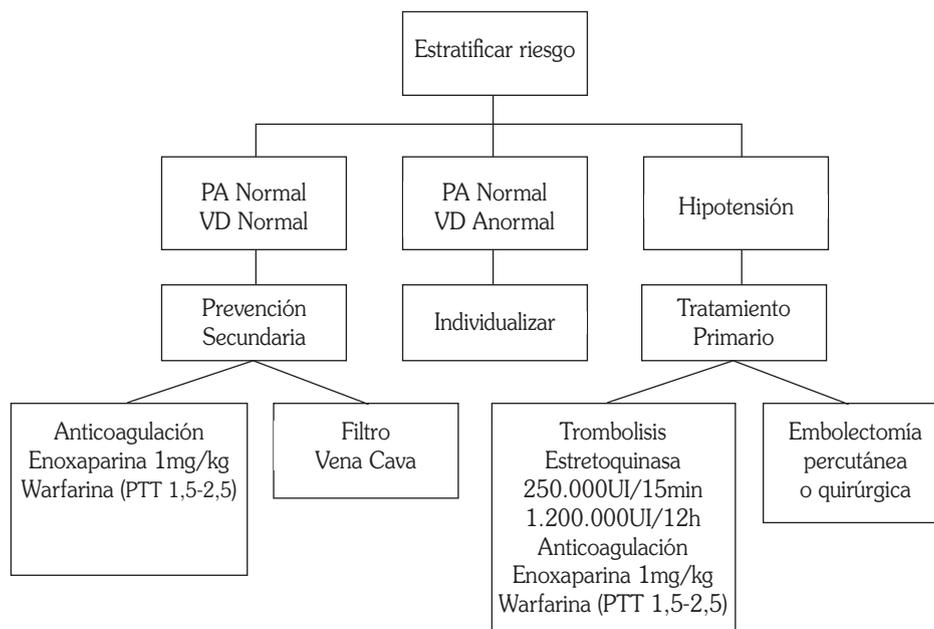
PROBABILIDAD CLÍNICA	3 NIVELES	PROBABILIDAD CLÍNICA	2 NIVELES
Baja	0 – 1	TEP Improbable	0 – 4
Intermedia	2 – 6	TEP Probable	>4
Alta	> 7	-----	-----

PUNTAJE: 8

Tricotomizada: Probabilidad alta

Dicotomizada: TEP Probable

5.



Referencias

1. Torbicki A, Chairperson, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute

pulmonary embolism. European Heart Journal. 2008; 29:2276-2315.
 2. Pacheco C, Junca A, Cabrera R, Tovar F, Torrado J et al. Compendo de Terapeutica evidencia actual. 5t ed. Colombia: Editorial medica CELSUS; 2011.

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 2010*, *World Association of Medical Editors* y *Normas Vancouver - Actualización 2010* (<http://www.icmje.org/>).

1. Normas de la revista para la publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación en un archivo escrito a doble espacio, enumeradas, letra arial 12, sin columnas en medio magnético, junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo.

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.

FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN - REVISTA SEMILLEROS MED: Este es un requisito indispensable en el cual el autor principal y todos los coautores expresan claramente que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*; 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 (correo electrónico para comunicación permanente), 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.

La entrega de artículos se hará en forma magnética en un CD etiquetado con formato y nombre de archivo. Debe incluir una carpeta que contenga los artículos citados. Además debe entregar en medio impreso la carta de autoría.

Conserve una copia de todo el material enviado.

3. Contenido estructural del artículo

3.1. Primera página del artículo debe contener:

- El título en mayúscula el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación.
- El nombre de cada uno de los autores resumen, abstract y palabras clave.

Los superíndices indican 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:

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/ 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:

Se debe especificar: a- 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 en forma consecutiva según el orden en que sean mencionados en el texto, utilizando números arábigos en 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.

7. 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].

8. 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]

9. 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].

10. 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, o consulte las normas de International Committee of Medical Journal Editors 2010, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2010:

http://www.icmje.org/urm_main.html

**FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS SOMETIDOS A PUBLICACIÓN
EN LA REVISTA SEMILLEROS MED
CERTIFICACIÓN DE AUTORES Y AUTORIZACIÓN A SEMILLEROS MED PARA EDITAR,
PUBLICAR, DISTRIBUIR COPIAS Y REPRODUCIR EN DIFERENTES MEDIOS
EL MANUSCRITO TITULADO:**

Yo (o nosotros), identificados como aparece al lado de nuestro respectivo nombre:

NOMBRE	CÉDULA

certifico(amos) que el trabajo que presento(amos) a SEMILLEROS MED para su revisión y concurso de publicación, es LEGÍTIMO EN SU TOTALIDAD, NO ES PLAGIO EN NINGUNA DE SUS FORMAS (imágenes usadas sin previa autorización, copy/paste, robo de ideas, etc.), QUE LAS REFERENCIAS CITADAS EN EL DOCUMENTO SON REALES, QUE NO HA SIDO PUBLICADO EN OTRA REVISTA Y QUE FUE REALIZADO BAJO LA ASESORIA DEL DR(a)_____ QUIEN TIENE PLENO CONOCIMIENTO DEL MISMO, ACEPTA SU CALIDAD AUTOR Y SE HA COMPROMETIDO A REVISAR DETENIDAMENTE EL ARTÍCULO ANTES DE ENVIARLO A LA REVISTA.

Marque con una (X) si el artículo es:

Artículo Original _____ Artículo de revisión _____ Reporte de caso _____

Declaro(amos) además, que acepto(amos) las condiciones que la revista SEMILLEROS MED impone para el manejo de los trabajos bajo sus reglamentos internos de edición y publicación. Soy(mos) conciente de que al registrar este trabajo, estoy(amos) cediendo los derechos de publicación del mismo a SEMILLEROS MED y/o a su ente regulador REVISTA MED.

Firma

Firma

Firma

Firma