



# SEMILLEROS

# Med

Prevalencia de tabaquismo y posibles factores de riesgo asociados al consumo en estudiantes de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada

Tendencia de resistencia Bacteriana en unidades de cuidado intensivo del Hospital Militar Central 2001-2010

Efecto de las benzodiazepinas sobre la memoria

Esclerosis lateral amiotrófica: revisión de la literatura

Efectos de la exposición in útero a carbamacepina y/o valproato

Diagnóstico molecular de la leucemia de células peludas

Efectos terapéuticos y tóxicos de la marihuana de uso medicinal

Cardiotoxicidad y neurotoxicidad por antidepresivos tricíclicos

Terapia de inducción en trasplante renal

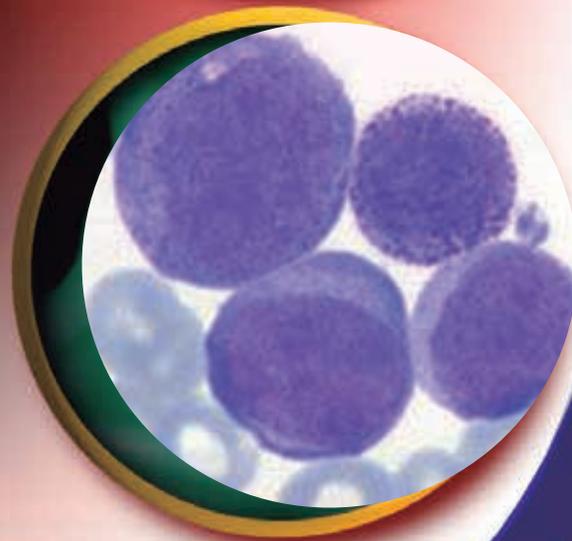
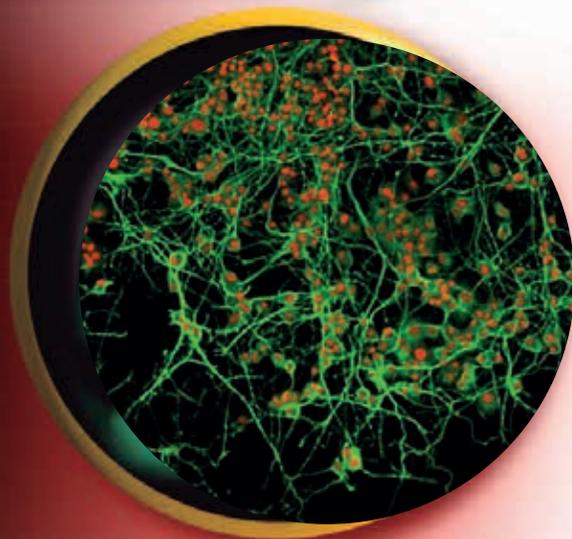
Bebidas energizantes - Metabolismo

Determinación de la dominancia cardiaca en relación con la capacidad volumétrica de las arterias coronarias

Modificaciones anatómicas relevantes en la evolución de los huesos del cráneo entre el *australopithecus afarensis* y el *homo sapiens*

Abordaje inicial del paciente con trauma por quemaduras: correlación fisiopatológica

Reporte de caso: estudio preliminar de la expresión de trombomodulina en la presentación de un carcinoma oral de células escamosas, lingual y no lingual



UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA  
La U para todos



# SEMILLEROS *Med*

## Revista de la Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada

### DIRECTOR

CR. (R) MD. Jorge Enrique Luque Suárez  
Decano Facultad de Medicina

### COORDINADORA DE EDICIÓN

Beatriz Pescador Vargas  
Docente Ciencias Básicas

### EDITORES

Hebert James Bernal Castro  
Estudiante de VIII Semestre  
María Bernarda Iriarte  
Estudiante XII Semestre

### COEDITOR

Juan Sebastián Montoya Morales  
Estudiante de IX Semestre

### COMITÉ EDITORIAL

Jorge Enrique Luque Suárez, MD.  
Decano Facultad de Medicina  
Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.  
Coordinadora de edición  
Enrique Melgarejo Rojas, MD.  
Editor Revista Med  
Ernesto L. Ravelo Contreras, M. Sc.  
Asesor Comité Editorial  
Luis Antonio Castro Gómez, MD.  
Director Centro de Investigaciones  
Carlos Daza Cárdenas, TE.  
Coordinador Revista Med

### COMITÉ DE PUBLICACIONES

Jorge Enrique Castro  
Andrés Felipe Velásquez  
Angélica María Pinzón  
Sergio Esteban Gutiérrez  
Sandra Jimena Bernal  
Daniel Sebastián Contento  
Carlos Andrés Castro  
Sammy Daniela Robayo  
Karen Ximena Arellano  
Andrés Yesid Bonilla  
Omar Javier Calixto  
Julián Alberto Colmenares

Jefferson Guerrero  
Juliana Andrea Arteaga Quintero

### 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  
Diana P. Pachón Barinas, M. Sc.  
Docente Ciencias Básicas  
Paul Rainer Gis, MD.  
Egresado Facultad de Medicina  
Sandra Rodríguez Martín, M. Sc.  
Docente Ciencias Básicas  
Alfredo Uribe Ardila, Ph.D.  
Docente Ciencias Básicas  
Edward Acero Mondragón, M. Sc.  
Docente Ciencias Básicas  
Mayerli B. Rodríguez Martínez, MD.  
Egresada Facultad de Medicina  
Esteban Rodríguez Estupiñán, MD.  
Egresado Facultad de Medicina  
Briyit Marcela García Rodríguez, MD.  
Egresada Facultad de Medicina

### DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD

M.G. (R) Eduardo Antonio Herrera Berbel  
Rector  
B.G. (R) Alberto Bravo Silva  
Vicerrector General  
B.G. (R) Hugo Rodríguez Durán  
Vicerrector Administrativo  
Dra. Martha Lucía Bahamón Jara  
Vicerrectora Académica  
Dr. Fernando Cantor Rincón  
Vicerrector de Investigaciones  
CR. (R) MD. Jorge Enrique Luque Suárez  
Decano Facultad de Medicina

### DISEÑO DE PORTADA

Luis Fernando Sastre  
Egresado Facultad de Medicina

### IMPRESIÓN

Editorial Kimpres Ltda.  
PBX: 413 6884 - Bogotá, D.C.

# CONTENIDO

Volumen 7 · No. 1 · Julio de 2013

## EDITORIAL

Juan Sebastián Rodríguez Estupiñán ..... 4

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Prevalencia de tabaquismo y posibles factores de riesgo asociados al consumo en estudiantes de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada**

Johanna Ximena Valderrama, July Andrea Hernández, Luis Jorge Hernández..... 6

### **Tendencia de resistencia bacteriana en unidades del Hospital Militar Central 2001-2010**

María Nilse González, Luz Ángela Pescador, Yudy Alejandra Patiño, Héctor Posso, Vivian Patricia Cañón ..... 15

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### **Efecto de las benzodiacepinas sobre la memoria**

Samuel Vega, Hebert Bernal, Diego Nivia, Rubén Velandia, Jhonnatan Saavedra, María Esperanza Avella Vargas ..... 29

### **Esclerosis lateral amiotrófica: revisión de la literatura**

Divahia García M., Angélica M. Pinzón B., Jorge Luque MD ..... 36

### **Efectos de la exposición in utero a carbamacepina y/o valproato**

Lina Méndez, Viviana Guerrero, José Moya, Jecxy Quijano, Melissa Gutiérrez, Marlen Cháves ..... 43

### **Diagnóstico molecular de la leucemia de células peludas**

Andrés Bonilla, Diana Yasnó, Sandra L. Rodríguez Martín MSc ..... 49

### **Efectos terapéuticos y tóxicos de la marihuana de uso medicinal**

Javier Rodríguez, Tatiana González, Daniela Monsalve, Jairo Rincón, Juliana Vega, Sandra Peñaloza..... 55

### **Cardiotoxicidad y neurotoxicidad por antidepresivos tricíclicos**

Juan Sebastián Montoya M., Juan Carlos Murillo R., Juliana Andrea Arteaga Q., Beatriz Pescador Vargas ..... 62

### **Terapia de inducción en trasplante renal**

Omar Javier Calixto, Diana Patricia Pachón ..... 71

### **Bebidas energizantes: metabolismo de sus componentes**

Sergio E. Guitierrez V., Beatriz Pescador Vargas..... 82

### **Determinación de la dominancia cardiaca en relación con la capacidad volumétrica de las arterias coronarias**

Fabricio Guillén, Duván Álvarez, Gina Bernal, Carlos Botero, Andreína Martínez, Angélica Rangel..... 89

<b>Modificaciones anatómicas relevantes en la evolución de los huesos del cráneo entre el <i>australopithecus afarensis</i> y el <i>homo sapiens</i></b> <i>Javier F. Guillén O., Jairo Rincón S., Tatiana González G., Daniela Monsalve M., Susana Pérez R., Paola Pérez C., Richard Romero N., Vivian Karime Muñoz.....</i>	93
<b>Abordaje inicial del paciente con trauma por quemaduras: correlación fisiopatológica</b> <i>Azucena Martínez C., Lorena Casas D., Miriam Casas V. ....</i>	100
<b>REPORTE DE CASO</b>	
<b>Estudio preliminar de la expresión de trombomodulina en la presentación de un carcinoma oral de células escamosas, lingual y no lingual</b> <i>Edward Javier Acero Mondragón, Gina Vela Duarte, Jenilee Omaña .....</i>	111
<b>PACIENTE IMAGINARIO 1</b> <i>Briyit Marcela García Rodríguez .....</i>	115
<b>ENTORNO</b>	
I. Los premios Nobel en Medicina y su importancia en el desarrollo de las nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico.....	117
II. Hiperamonemia en Errores Innatos del Metabolismo .....	119
III. Carta al Editor: MORFOLOGÍA ARTERIAL AÓRTICA EN CONSIDERACIÓN A UN CASO DE DISECCIÓN AÓRTICA SIN FACTORES DE RIESGO .....	122
IV. Respuestas Paciente Imaginario 1 .....	124
<b>GUÍA PARA LOS AUTORES.....</b>	125
<b>FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS .....</b>	127

Los autores son responsables de los artículos aquí publicados.

## EDITORIAL

JUAN SEBASTIÁN RODRÍGUEZ ESTUPIÑÁN, MD.

Es posible datar que las primeras revistas biomédicas del nuevo mundo, surgieron a finales del siglo XVIII y principios del XIX, con el "New York Medical Repository" cuyo primer número se publicó el 26 de julio de 1797 (1), posteriormente fueron apareciendo mas y mas de manera casi exponencial muchas revistas se han creado y así mismo han desaparecido, el permanecer muchas veces no significa calidad.

Es de hacer hincapié que la influencia de las revistas biomédicas en la sociedad académica es inigualable ya que participaron activamente en el cambio que convirtió una educación médica esotérica en donde los libros aunque se importaban desde el antiguo mundo, requerían mucho tiempo y disposición tanto para leer como para escribir, las reuniones de profesionales expertos eran muy escasas y prevalecía la experiencia práctica individual como jefe única del aprendizaje; hacia una escuela médica donde los conocimientos nacidos en investigaciones y experiencia de

los demás se podía recibir y difundir rápida y eficazmente, con el crecimiento de las revistas biomédicas se inició la unión de la sociedad médica mundial (1).

Siendo no solo una herramienta para diseminar el nuevo conocimiento sino también para definir los alcances de los intereses médicos, marcar paradigmas y deshacerlos, articular normas para la sociedad médica e influir en las de la sociedad en general, las revistas biomédicas deben promover una idea de calidad y transparencia única, obteniendo así la credibilidad de todos sus lectores (2). Para lograr esto, dentro de un mundo en constante cambio y entre una avalancha de información, es necesario mantener una estabilidad económica, velando por su independencia editorial, evitando que los intereses particulares de posibles patrocinadores o autores interfirieran en sus contenidos, además de ser capaces de discernir cuales trabajos son aptos o no para publicación.

Revista/Journal	Año de fundación	Funcionamiento	Factor de Impacto
New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science	1812	Activo, se fusiono con el Boston Medical Intelligencer en 1928 para crear el NEJM	51.65
Lancet	1823	Activo	39.06
Journal of the American Medical Association JAMA	1883	Activo	29.97
Nature	1869	Activo	38.59
Nature Medicine	1995	Activo, parte del NPG	24.30
Science	1880	Activo	31.02
PLOS med	2004	Activo	6.69
British Medical Journal BMJ	1840	Activo	17.21
La Lanceta	1852	Inactivo, primer revista biomédica de Colombia	-
Biomédica	1981	Activo, <i>publindex</i> categoría A1	0.55
Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia	1932	Activo, <i>publindex</i> categoría A2	0.046
Revista MED	1991	Activo, <i>publindex</i> categoría A2 No se encuentra incluida en el ISI*	-

**Tabla 1.** Lista de algunas de las revistas biomédicas de influencia en nuestro medio

\*ISI: Institute for Scientific Information, parte de Thomson Scientific & Healthcare.

La rigurosidad exigida a los autores de artículos biomédicos, en la actualidad se basa en las normas dadas por la ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (3). Las cuales desde 1978, intentan estandarizar el formato de los manuscritos y su preparación de publicación en las revistas biomédicas. Los objetivos básicos de este comité son promover la buena práctica y estándares éticos en la disseminación de las investigaciones y otro material publicado en las revistas biomédicas, ayudar a todo el personal involucrado en la publicación biomédica a una distribución acertada, clara y sin sesgos de los artículos publicados (3). En esta oportunidad la invitación para ustedes como parte de la sociedad médica colombiana es a que revisen las normas y se animen a crear cultura de publicar y por ende de realizar investigación biomédica de calidad.

Es de gran orgullo observar que las publicaciones acá expuestas involucran al personal de la facultad en todos sus niveles, desde estudiantes de ciencias básicas hasta profesores y egresados; así también, que abarcan temas tan interesantes como factores de riesgo cardiovasculares y nuestra exposición a ellos, biología molecular del cáncer, resistencia de microorganismos, neurología, farmacología y fármacogenómica, parasitología, morfología, evolución y abordaje inicial del trauma. Nuestra revista es la ventana

donde la sociedad puede observar el conocimiento generado en nuestra universidad.

## Referencias

Robert M. Green AB. Early History of Medical Journalism in New England Boston Med Surg J, 1923; 188:769-771.

Podolsky SH, Greene JA, Jones DS. The Evolving Roles of the Medical Journal. N Engl J Med 2012; 366:1457-1461.

International Committee of Medical Journal Editors. About the Recommendations: History of the Recommendations [Internet]. ICMJE, 2013 [Citado 2013 Nov 12]. Disponible en: [http://www.icmje.org/about\\_c.html](http://www.icmje.org/about_c.html).

## Agradecimientos

Ing. Juan Sebastian Rodríguez Estupiñan, M.Sc. Electrical & Electronics Engineering, Doctoral candidate in Microelectronics and Microsystems, EPFL, Switzerland.

Viviana Paola Andrade Herrera, M.D. Universidad Juan N. Corpas, Facultad de Medicina; Bogotá, Colombia.

## INFORMES

Dra. Beatriz Pescador Vargas – Oficina de la revista, 1<sup>er</sup> piso  
Revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co

## PREVALENCIA DE TABAQUISMO Y POSIBLES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CONSUMO EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

JOHANNA XIMENA VALDERRAMA<sup>1</sup>, JULY ANDREA HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, LUIS JORGE HERNÁNDEZ<sup>2</sup>

### Resumen

*Objetivo General:* Identificar la prevalencia y factores de riesgo asociados al consumo de tabaco en los estudiantes de primero a decimo semestre de la facultad de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada (UMNG). *Objetivos Específicos:* 1. Realizar un instrumento claro, conciso y de fácil respuesta para los estudiantes de medicina de la UMNG. 2. Reconocer factores causales que influyen en el tabaquismo. 3. Lograr la evaluación aleatorizada de los estudiantes con el instrumento planteado. *Materiales y métodos:* Estudio descriptivo, transversal con una muestra de 104 estudiantes que responden a un instrumento validado de 20 preguntas sobre consumo de tabaco. *Análisis de variables:* edad, género, antecedentes, hábitos (tabaco, actividad física) procedencia y factores de riesgo para el consumo de tabaco y su prevalencia en la Facultad. *Resultados:* De los 104 estudiantes encuestados 62 (59,6%) eran mujeres y 42 (40,4%) hombres, con un promedio de edad de 20,4 años y desviación estándar de 8.55, 50 estudiantes (48,1%) habían consumido tabaco en algún momento de su vida, 40 estudiantes (32,7%) lo hicieron antes de ingresar a la Universidad, 22 estudiantes (21,2%) dejaron el cigarrillo; el hábito es 1.33 veces más frecuentes entre quienes residen en otras regiones del país antes de ingresar a la universidad y las reuniones sociales son el principal lugar para el consumo. *Discusión:* Se recomiendan intervenciones en la Facultad de Medicina de la UMNG para disminuir la prevalencia de tabaquismo entre los estudiantes y realizar estudios con toda la población para disminuir sesgos.

**Palabras clave:** Factores de Riesgo, Prevalencia, Estudiantes de Medicina y Tabaquismo, Abuso, Dependencia y adicción

## SMOKING PREVALENCE AND POSSIBLE RISK FACTORS ASSOCIATED WITH TOBACCO INTAKE IN MEDICAL STUDENTS OF UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

### Abstract

*General objective:* Identify the prevalence and the risk factors associated to the tobacco smoking in medicine students from the first to the tenth semester at the Universidad Militar Nueva Granada (UMNG). *Specific objectives:* 1. Make a clear and brief instrument of easy answer for the (UMNG) medicine students. 2. Recognize the common factor that encourages tobacco consumption. 3. Achieve the randomized evaluation of the students with the planted instrument. *Materials and methods:* Descriptive, randomized and cross study with samples from 104 patients who answer to the instrument of 20 questions about tobacco smoking. *Variable's analysis:* age, gender, background, habits (tobacco, physical activity) origin, and risk factors of tobacco smoking and its prevalence in the faculty. *Results:* from the 104 students 62 (59.6%) were women, and 42 (40.4%) were men, with an age average of 20.4 years and standard deviation of 8.55. 50 students (48.1%) had smoked tobacco any time of their lives. 40 students (32.7%) did it before to start the university, 22 students (21.2%) left tobacco. About the risk factors associated with tobacco smoking was found that the habits 1.33 times more frequently among those who live in different country's cities before to start the university. And the social meetings are the main place of this activity. *Discussion:*

<sup>1</sup> Estudiantes de XI Semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Profesor de Salud Pública y Epidemiología Universidad de los Andes, Universidad Militar Nueva Granada.

it is recommended some interventions in UMNG's medicine faculty to decrease the prevalence of tobacco smoking among the students and to make another study from the total population to decrease biases.

**Key words:** Risk Factors, Prevalence, Tobacco Medical Students, Abuse, Dependence, Addiction

## Introducción

El tabaquismo constituye una de las principales epidemias de Salud Pública en el mundo debido a que el acceso al consumo es legal y representa uno de los principales desencadenantes de mortalidad global (1). Sin embargo, la suma de personas requirentes del mismo ha tenido altibajos a lo largo de la historia. Anteriormente, la prevalencia de tabaquismo en adultos era muy alta, con el paso del tiempo, y gracias a las diferentes estrategias de promoción y prevención de estilos de vida saludable y de leyes anti tabaco, la prevalencia ha disminuido levemente. Es importante destacar que en los estudiantes de medicina y médicos, la prevalencia de hábitos nocivos como el tabaquismo sigue siendo relativamente alta, lo cual es una situación preocupante puesto que son los pioneros en ayudar a mantener una vida sana a las personas y lastimosamente son muy pocos los pacientes que observan conductas saludables en sus médicos.

La organización mundial de la salud, estima que las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) constituyen actualmente la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (1). Alrededor de un 80% de las ECNT se presentan en países en vías de desarrollo como Colombia (1).

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles del Adulto (ECNTA) encontramos: El sedentarismo (menos de 2 sesiones de ejercicio físico de 20 minutos de duración por semana), la obesidad (IMC  $\geq 27,3$  en mujeres,  $\geq 30$  en hombres), dieta inadecuada, consumo de tabaco (fumador diario u ocasional), alcohol, estrés, factores genéticos, edad, género y raza (1). El tabaquismo y consumo de alcohol son más frecuentes en mujeres jóvenes, pero los demás (obesidad, sedentarismo, dieta inadecuada, estrés) se incrementan con la edad.

Si se analiza la condición socioeconómica, el tabaquismo y el consumo de alcohol prevalecen en la clase alta, mientras que los otros se incrementan en la clase baja. Se piensa que los numerosos factores que aportan a que una persona tenga malos hábitos físicos y de consumo,

puede tener origen motivacional. Por otro lado se señala que ciertos tipos de esfuerzos conductuales y cognitivos que hace el individuo para hacer frente al estrés, podrían disminuir o incrementar los diferentes agentes de riesgo, cuando otros factores de vulnerabilidad están presentes, como lo propone el modelo de afrontamiento (2).

En un estudio descriptivo transversal, para investigar la prevalencia, conocimientos y actitudes hacia el tabaquismo realizado en 187 alumnos de primer curso de medicina de la Facultad de Medicina de Zaragoza (España), de los cuales 48 (27%) eran varones y 133 (73%) mujeres, la edad media fue de 18,06, con una desviación típica de 0,97 y una mediana de 18 años, se encontró que el 46% (83 alumnos) fumó alguna vez, el 13% fumaba a diario, el 7% fumaba exclusivamente los fines de semana, un 1% eran ex fumadores y el 79% eran no fumadores. De los no fumadores, el 33% había experimentado en alguna ocasión el consumo de tabaco. La edad media a la que comienzan a fumar es de 15,8 años, con una desviación típica de 1,26. La media de cigarrillos/día que consumen es de 3,61, con una desviación de 5,16. Respecto a los fumadores, el 57% desean dejar de fumar. El 33% de los alumnos fumadores ha intentado seriamente dejar de fumar. Respecto a las razones que señalan los alumnos como motivo para el abandono del tabaco, el 50% contesta que dejó de fumar para proteger su salud, el 5% por presión de colegas o familiares y el 45% por otros motivos (3).

En una encuesta realizada entre diciembre de 2006 y marzo de 2007 en 20 universidades de medicina de Japón se determinó la prevalencia y los factores asociados con el hábito de fumar en 1619 estudiantes de medicina japoneses, 1074 hombres [66.3%] y 545 mujeres [33.7%], encontrándose una prevalencia de tabaquismo de 13,7% (18,1% en hombres y 5,1% entre las mujeres). Más del 70% de los fumadores habían comenzado a fumar antes de los 20 años, el 66,7% había intentado dejar de fumar en el pasado, el 53,8% deseaba dejar de fumar, y el 56,4% habían sido aconsejados para dejar de fumar. Los factores asociados con el hábito de fumar entre los estudiantes de medicina fueron el sexo masculino, la matrícula en una universidad médica

privada, hermanos fumadores, consumo de alcohol, consumo de café, insomnio y menos de 6 horas de sueño por noche (4).

En Brasil un estudio en 316 estudiantes de medicina, de la Universidad de Passo Fundo determinó la prevalencia y los factores asociados con el consumo de tabaco, donde se encontró que el 16,5% de los estudiantes eran fumadores activos (fumadores diarios, un 5,4%; fumadores ocasionales, el 11,1%) y que el 3,5% eran ex fumadores. Los factores significativamente asociados con el hábito de fumar ( $p < 0,05$ ) fueron el sexo masculino, el tabaquismo paterno, el consumo regular de alcohol y el uso de antidepresivos o ansiolíticos. Para la mayoría (69,2%) de los fumadores, la edad de inicio de fumar era de 15-19 años de edad, y las principales motivaciones para empezar a fumar eran la iniciativa propia y la influencia de los amigos. La conceptualización del tabaquismo como una enfermedad fue significativamente mayor entre los no fumadores. En el 70,6% de los fumadores, el consumo de tabaco fue de 1-10 cigarrillos al día. Entre los fumadores, el 92,3% estuvo de acuerdo en que fumar es perjudicial para la salud, el 67,3% había tratado de dejar de fumar, el 96,0% se creían capaces de hacerlo, y 87,2% tenía intención de dejar de fumar (5).

En lo que respecta a los factores de riesgo asociados para el consumo diario de cigarrillos en estudiantes de medicina, el doctor Guillermo Ceballos y colaboradores realizaron un estudio de prevalencia en estudiantes de medicina en Santa Marta que contó con una muestra de 156 estudiantes de la Universidad de Magdalena entre 18 y 20 años evidenciando una prevalencia en el consumo durante el último mes de 19,9% y una prevalencia de 6,4% en el consumo diario. Dicha prevalencia se asoció en mayor medida con el sexo masculino, el consumo de alcohol y la historia de consumo de alguna sustancia ilegal en el último mes. El 6% de prevalencia de tabaquismo en este grupo los llevó a la conclusión de que eran necesarias actividades de promoción del abandono de este hábito (6).

En el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control de tabaquismo (7), se define la clasificación de consumo de tabaco así:

- Fumadores: Pertenecen a este grupo los individuos que lo consumen de forma habitual y esporádica. No existe clasificación establecida para considerar fumadores leves, moderados o severos ni el punto de corte que separe el fumador habitual del esporádico. Sin embargo algunos estudios han aceptado que el

consumo de menos de 10 cigarrillos al día se considera una exposición leve, de 10 a 20 moderada y mayor a 20 cigarrillos por día podría denominarse exposición severa.

- Exfumadores: Se consideran en este grupo todos los individuos que hayan cesado el consumo de cigarrillo en un periodo de tiempo igual o superior al año de abstinencia absoluta de tabaco.
- No fumador: Pertenecen a este grupo todos los sujetos que nunca han tenido contacto ni exposición al tabaco de forma activa ni mantenida.
- Fumador pasivo: Hacen parte de este grupo todos los individuos que aunque no consumen tabaco directamente se ven expuestos al mismo debido a la convivencia con un individuo fumador, generando repercusiones en la salud de ambos.

Por medio de este trabajo se quiere identificar la prevalencia de tabaquismo y la presencia de factores de riesgo para el consumo de tabaco en los estudiantes de primero a décimo semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada en el año 2012, para así, junto con los estudiantes de quinto semestre de la facultad implementar diferentes campañas de promoción y prevención para así disminuir la prevalencia conociendo y tratando de ayudar y educar dependiendo el factor de riesgo asociado.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de prevalencia a través de un instrumento validado en un estudio por la Organización Mundial de la Salud, en el que se estudió la prevalencia de tabaquismo en adolescentes y adultos jóvenes, compuesto por 20 preguntas que permitieron indagar por la edad, género, hábito de consumo, frecuencia, procedencia y factores de riesgo asociados al consumo en la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. El objetivo del instrumento fue estimar la prevalencia de fumadores, exfumadores, fumadores pasivos y no fumadores dentro de los estudiantes y analizar los factores de riesgo vinculados al consumo de cigarrillo (8).

Los resultados obtenidos posteriores a la realización del instrumento de evaluación fueron analizados por SPSS para Windows, EpiDat y por Microsoft Excel, con el objetivo de establecer la frecuencia y prevalencia de tabaquismo entre los estudiantes de Medicina de la UMNG.

## Resultados

El instrumento utilizado fue aplicado a 104 estudiantes ubicados en la biblioteca, cafeterías y áreas de encuentro que voluntariamente respondían el cuestionario.

De los 104 estudiantes encuestados, 62 (59.6%) eran mujeres y 42 (40.4%) eran hombres con un promedio de edad de 20,4 años y desviación estándar de 8.55 (Ver Tabla 1). El 48.1% (50 personas) de los encuestados admitió haber probado el cigarrillo alguna vez en su vida mientras el 51.9% (54 personas) negó el consumo (Ver Tabla 2), se encontró que aunque 25 mujeres y 25 hombres aceptaron haber fumado alguna vez la proporción era menor en las mujeres frente a los hombres (59.5%, 40.3% respectivamente; OR 2.17, IC 0.98-4.80 p 0.00).

El 32.7% de quienes respondieron el cuestionario (40 estudiantes) fumó antes de ingresar a la universidad

Sexo			
	N	%	% Acumulado
Femenino	62,0	59,6	59,6
Masculino	42,0	40,4	100,0
Total	104,0	100,0	
Edad			
17	9,0	8,7	8,7
18	14,0	13,5	22,1
19	10,0	9,6	31,7
20	12,0	11,5	43,3
21	30,0	28,8	72,1
22	15,0	14,4	86,5
23	11,0	10,6	97,1
24	1,0	1,0	98,1
25	1,0	1,0	99,0
26	1,0	1,0	100,0
Inicio de consumo			
Nunca	54,0	57,7	57,7
Antes de Universidad	40,0	32,7	90,4
Primero	3,0	2,9	93,3
Tercero	4,0	3,8	97,1
Séptimo	3,0	2,9	100,0
Total	104,0	100,0	
Consumo de cigarrillos en 30 días			
0 días	85,0	81,7	81,7
1 a 2 días	10,0	9,6	91,3
3 a 5 días	2,0	1,9	93,3
10 a 19 días	3,0	2,9	96,2
20 a 29 días	2,0	1,9	98,1
Cada día de los 30 días	2,0	1,9	100,0
Total	104,0	100,0	

mientras los demás lo hicieron en primer, tercer y séptimo semestre (Frecuencia absoluta 3, 4, 3; lo cual equivale a una proporción de 2.9%, 3.8%, 2.9% respectivamente).

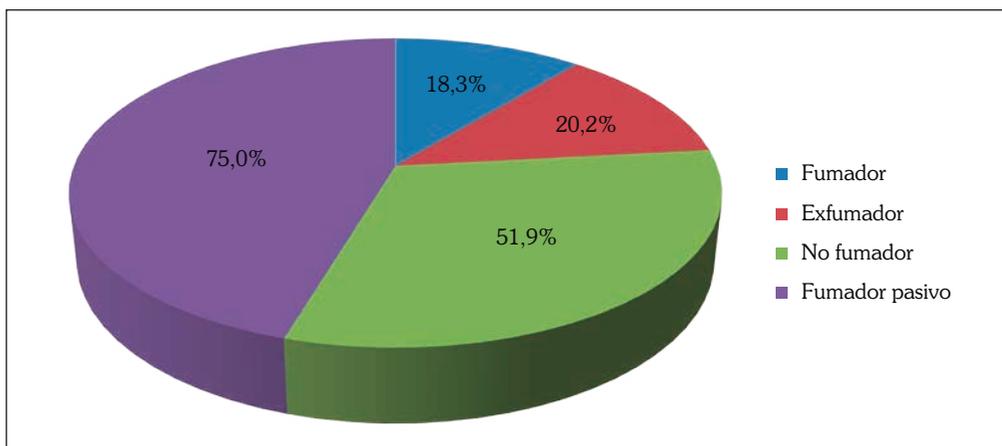
Según las definiciones descritas por la OMS y comentadas anteriormente se evidenció que solo 19 (18.3%) de los estudiantes encuestados es fumador actualmente, 21 de los encuestados (20.2%) pertenece al grupo de ex fumadores, más de la mitad de los encuestados no fuma ni tiene contacto con el cigarrillo (54 estudiantes, 51.9%) y la mayoría, es decir 78 estudiantes de la muestra obtenida hacen parte de los fumadores pasivos (Ver Gráfica 1).

De los estudiantes encuestados, el gran porcentaje 63.5% (66 estudiantes) eran procedentes de Bogotá D.C, de los cuales el 45.5% (30 estudiantes) pertenecía al grupo de fumadores y el 54.5% (36 estudiantes) al

Aumenta consumo en el tiempo			
	N	%	% Acumulado
Nunca fumé cigarrillo	64,0	61,5	61,5
He dejado el cigarrillo	22,0	21,2	82,7
No necesito fumar más cigarrillos	15,0	17,3	100,0
Total	104,0	100,0	
Le importa a su familia			
Si	81,0	77,9	77,9
No	9,0	8,7	86,5
No sé	14,0	13,5	100,0
Total	104,0	100,0	
Dificultad para dejar de fumar			
Absolutamente no	30,0	28,8	28,8
Probablemente no	14,0	13,5	42,3
Probablemente si	50,0	48,1	90,4
Absolutamente si	10,0	9,6	100,0
Total	104,0	100,0	
¿Deseos de dejar de fumar ahora?			
Nunca he fumado cigarrillo	60,0	57,7	57,7
Yo no fumo cigarrillo	29,0	27,9	85,6
Si	6,0	5,8	91,3
No	9,0	8,7	100,0
Total	104,0	100,0	
¿Trató de dejar de fumar en el último año?			
Nunca he fumado cigarrillo	59,0	56,7	56,7
Yo fumé en el último año	22,0	21,2	77,9
Si	12,0	11,5	89,4
No	11,0	10,6	100,0
Total	104,0	100,0	

**Tabla 1.** Características de la población y consumo de tabaco en los estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

PREVALENCIA DE TABAQUISMO Y POSIBLES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  
AL CONSUMO EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA



**Gráfica 1.** Clasificación de consumo de tabaco en los estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada

grupo de no fumadores. Por otra parte del 36.5% del total de encuestados (38 estudiantes) que vivían en otras partes del país diferentes a la capital, el 47.4% (18 estudiantes) pertenecía al grupo de fumadores y el 52.6% (20 estudiantes) al grupo de no fumadores.

La mayoría de quienes contestaron que fumaban referían que tenían el hábito mientras se encontraban en fiestas o reuniones sociales (17 estudiantes, 16.3%), en la universidad (5 estudiantes, 4.8%), en sitios públicos (2 estudiantes, 1.9%), en casa de los amigos o en la propia casa (1 persona respectivamente, 1.0%). (Ver tabla 3).

Al preguntar acerca de la situación predisponente para fumar el 6.7% (7 personas) refirieron que no tenía importancia, otras respuestas se relacionaron con el clima frío (5 personas, 4.8%), las influencias de otros (4 personas, 3.8%) y el estrés que producen los exámenes parciales (3 personas, 2.9%), el 85.6% restante (85 personas) no fuman o han dejado de fumar por lo cual no aplican a la pregunta (Ver tabla 4).

En el mes, 10 de los encuestados (9.6%) aceptaron el consumo de tabaco de 1 a 2 días, el 2.9% (2 estudiantes) restante entre 10 y 19 días, mientras 2 estudiantes (1.9%) refirieron fumar todos los días y el 1.9% restante (2 encuestados) fuma alrededor de 3 a 5 días. Al indagar sobre el aumento de consumo ninguno de los estudiantes encuestados admitió que con el tiempo incrementara el número de cigarrillos fumados.

La familia también juega un papel fundamental en cuanto a tabaquismo se refiere, el 77.9% (Frecuencia

absoluta 81) de los estudiantes respondió que a sus allegados más cercanos les afecta que fumen, el 13.5% (14 personas) contestó que negaba conocer si influía o no en sus familiares y el 8.7% restante (9 estudiantes) manifestó que este aspecto no tenía importancia en su núcleo afectivo. En cuanto a la presencia de conocidos, familiares o amigos que fumen constantemente, del total de 50 estudiantes del grupo de fumadores el 66% (33 encuestados) respondió que alguno de ellos fumaba, el 20% (10 estudiantes) refirió que eran la mayoría de ellos, el 10% (5 estudiantes) contestó negativamente a la pregunta, y el 4 % restante (2 estudiantes) argumentó que el consumo era positivo en todos sus allegados.

El 27.9% que corresponde a 29 estudiantes respondió que ya no fumaba mientras el 5.8%, es decir 6 estudiantes, refirió querer dejar el hábito en el momento y 9 personas restantes (8.7%) afirmó no querer parar el consumo. Al indagar sobre la dependencia al tabaco, 10 de los encuestados (9.6%) cree que dejar de fumar debe ser absolutamente difícil, mientras 30 de los encuestados (28.8%) consideran que es absolutamente fácil, el 13.5% (14 personas) afirmó que probablemente no era tan difícil y la gran mayoría (48.1% correspondiente a 50 estudiantes) contestó que probablemente era difícil hacerlo. En el último año, el 21.2% de los encuestados (22 personas) manifestó no haber fumado, 11.5% (12 estudiantes) trató de hacerlo y 10.6% (11 de los encuestados) no lo intentó. Las razones principales para el cese del consumo fueron mejorar la salud y otros aspectos personales (17 estudiantes que corresponden al 16.3% de los encuestados y 12.5%, es decir 13 personas respectivamente). De quienes dejaron el cigarrillo, el 20.1% (21 personas) dejó el tabaco hace más de un año, 2.9% (3 personas) lo hicieron

Consumo de tabaco en algún momento							
	M	% M	F	% F	N	%	% Acumulativo
Si	25,0	59,5	25,0	40,3	50,0	48,1	48,1
No	17,0	40,5	37,0	59,7	54,0	51,9	100,0
Total	42,0	100,0	62,0	100,0	104,0	100,0	

**Tabla 2.** Consumo de tabaco en algún momento de la vida por sexo.  
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

Lugar de consumo de tabaco			
	N	%	% Acumulado
No fumó	77,0	74,0	74,0
En casa	1,0	1,0	75,0
En la universidad	5,0	4,8	79,8
En casa de amigos	1,0	1,0	80,8
En fiestas y reuniones sociales	17,0	16,3	97,1
En lugares públicos	2,0	1,9	99,0
En otros lugares	1,0	1,0	100,0
Total	104,0	100,0	

**Tabla 3.** Lugar de consumo de cigarrillos.  
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

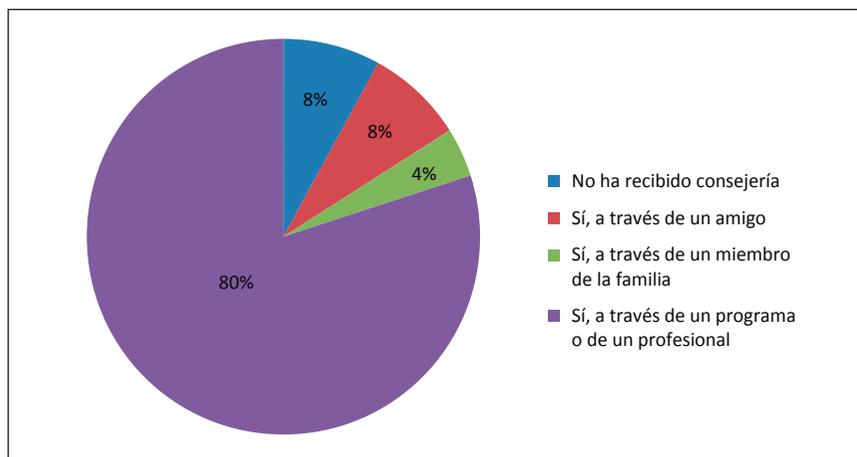
Situación predisponente			
	N	%	% Acumulado
Nunca fumo	65,0	62,5	62,5
He dejado el cigarrillo	20,0	19,2	81,7
Después de un examen	3,0	2,9	84,6
Cuando hace mucho frío	5,0	4,8	89,4
Por influencia de otra persona	4,0	3,8	93,3
No influye el momento ni la situación	7,0	6,7	100,0
Total	104,0	100,0	

**Tabla 4.** Momento o situación predisponente para el consumo de cigarrillo.  
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

entre los últimos 4 a 11 meses y 4.8% (5 personas) entre 1 y 3 meses previos a la realización de esta encuesta.

A la pregunta realizada sobre algún tipo de ayuda o consejería para detener el consumo de tabaco en el grupo de fumadores tan sólo el 4% que corresponde a 2 de

los encuestados ha recibido ayuda de un profesional, el 8% equivalente a 4 estudiantes ha recibido consejería a través de un amigo como por medio de un miembro de la familia, el 80% perteneciente a 40 de los encuestados admitió no tener ningún tipo de consejería para limitar el consumo de cigarrillo (Gráfico 2).



**Gráfica 2.** Consejería o apoyo para cesar el tabaquismo en el grupo de fumadores.

PREVALENCIA DE TABAQUISMO Y POSIBLES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS  
AL CONSUMO EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Razón para detener el consumo			
	N	%	% Acumulado
Nunca he fumado cigarrillos	61,0	58,7	58,7
No he dejado de fumar	12,0	11,5	70,2
Mejorar mi salud	17,0	16,3	86,5
Porque no le gustan a mi familia	1,0	1,0	87,5
Otra razón	13,0	12,5	100,0
Total	104,0	100,0	
Capacidad para dejar de fumar ahora			
Nunca he fumado cigarrillos	59,0	56,7	56,7
Ya deje de fumar	25,0	24,0	80,8
Si	16,0	15,4	96,2
No	4,0	3,8	100,0
Total	104,0	100,0	

Ayuda o consejería para detener tabaquismo			
Nunca he fumado cigarrillos	63,0	60,6	60,6
Sí, a través de un programa o de un profesional	2,0	1,9	62,5
Sí, a través de un amigo o amiga	4,0	3,8	66,3
Sí, a través de un miembro de la familia	4,0	3,8	70,2
No he recibido ayuda o consejería	31,0	29,8	100,0
Total	104,0	100,0	
Personas con las que vive			
Solo	15,0	14,4	14,4
Núcleo familiar	78,0	75,0	89,4
Otros familiares	10,0	9,6	99,0
Pareja	1,0	1,0	100,0
Total	104,0	100,0	

**Tabla 5.** Consumo de tabaco en los estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

Se asoció que quienes consumían tabaco tenían 1.33 veces más riesgo de ser estudiantes provenientes de otras regiones del país diferentes a Bogotá siendo fumadores antes de iniciar sus estudios de educación superior (OR 1.33 IC 0.59-2.96, p 0.61) (Ver tabla 6).

Al indagar sobre los pensamientos que generaban ver un hombre o una mujer fumando se evidenció que era más aceptado no pensar nada sobre un hombre fumando que si quien fumaba era una mujer pues era más factible que la categorizaran de tonta o insegura que al sexo opuesto. Los hombres fumadores, aunque en menor proporción, también se vieron inseguros, perdedores y tontos por las mujeres. Se evidenció que las mujeres son más severas con sus pares fumadoras que con el sexo opuesto y para los hombres una mujer consumidora de tabaco es menos aceptada que un par en las mismas condiciones. De otro

lado, es menos preocupante para los hombres que un par fume generando menos críticas por dicha conducta, sin embargo, estos datos no son estadísticamente significativos (Ver tabla 7).

## Discusión

En el año 2001 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó la encuesta EMTJ en la que se evaluaron 3.599 estudiantes menores de 18 años encontrando una prevalencia de consumo de tabaco del 62% en la ciudad de Bogotá, no había diferencias por género y 7 de cada 10 refirieron deseo de cesación del consumo. El estudio mostraba que la exposición al humo de tabaco variaba entre el 68% y 76.7% en espacios públicos y hogares siendo más común en los

Consumo de tabaco			
		Si	No
Residencia previa en Bogotá antes de ingreso a Educación Superior	Si	30	36
	No	18	20

**Tabla 6.** Lugar de residencia previa en Bogotá antes de ingreso a educación superior asociado a consumo de tabaco

		Pensamiento que genera una persona que fuma / Sexo						
MUJER		Le falta confianza / es insegura	Es una tonta	Es una perdedora	Tiene éxito	Es inteligente	Es muy femenina	No pienso nada
Sexo	F	16 (25.8%, IC 14.10-37.50)	26 (41.9%, IC 28.84-55.02)	6 (9.6%, IC 1.51-17.84)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	14 (22.5%, IC 11.36-33.79)
	M	5 (11.9%, IC 3.98-25.63)	9 (21.4%, IC 7.82-35.02)	5 (11.9%, IC 3.98-25.63)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	23 (54.7%, IC 38.51-71.00)
HOMBRE		Le falta confianza / es inseguro	Es un tonto	Es un perdedor	Tiene éxito	Es inteligente	Es varonil	No pienso nada
Sexo	F	13 (20.9%, IC 10.02-31.90)	20 (32.2%, IC 19.81-44.70)	8 (12.9%, IC 3.75-22.05)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	0 (0%, IC 0.00-5.77)	21 (33.8% IC 21.28-46.45)
	M	5 (11.9%, IC 3.98-25.63)	3 (7.1%, IC 1.49-19.48)	3 (7.1%, IC 1.49-19.48)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	0 (0%, IC 0.00-8.40)	31 (73.8%, IC 59.32-88.29)

**Tabla 7.** Pensamiento que genera una persona que fuma según sexo.

primeros. Otro aspecto que llama la atención es que entre el 17.1% y el 18% de los encuestados creen que el hábito de fumar genera más amistades y que hace a los pares más atractivos (7).

En el estudio realizado en la facultad de Medicina de la UMNG un promedio del 19,8% tenía pensamientos despectivos frente a los pares fumadores siendo estos más discriminativos hacia las mujeres consumidoras de cigarrillos, mientras para el 44.5% de los encuestados el hábito no tenía importancia.

En comparación con otros países las cifras son casi equiparables, en un estudio observacional prospectivo sobre tabaquismo de los profesores y de los alumnos de cuarto de licenciatura de la Facultad de Medicina de Zaragoza realizado en el año 2000 se encontró una prevalencia de tabaquismo en el colectivo de profesores del 35% a diario, 10% menos de 1 cigarrillo al día y 55% no fumadores. En los estudiantes, la prevalencia de tabaquismo fue del 20% de consumo diario, 13% menos de 1 cigarrillo/día y el 67% no fumador; de todos los alumnos que fuman el 32% comenzó a hacerlo durante la carrera de medicina, dato que difiere con nuestro estudio en el que la mayoría de la población fumadora 32.7% inició antes de ingresar a la educación superior. La gran mayoría entre profesores y estudiantes, consideran que el tabaco es perjudicial para la salud (9).

Lo anterior sugiere la necesidad de diseñar intervenciones para realizar en las Facultades de Medicina y en las Escuelas de Ciencias de la Salud con el objetivo de

mejorar la información y la formación sobre tabaquismo del personal sanitario.

Más recientemente la Universidad de Wroclaw en Polonia estudió la prevalencia y conocimiento de los estudiantes de medicina en cuanto a consumo de tabaco encontrando que 21% de los encuestados tenían contacto con el hábito y 79% nunca habían fumado, 36% estaban expuestos pasivamente al consumo y solo 6 de 10 personas reconoció dependencia frente al cigarrillo (10).

Colombia reportaba en el año 2009 una prevalencia de tabaquismo de 20% según el estudio de perfil de riesgo de los estudiantes de medicina realizado por la Universidad Javeriana (11), en este trabajo se evidenció una prevalencia de 25.9% de fumadores entre los estudiantes de primer año que se incrementaba hasta 33.8% en noveno y décimo semestre. El antecedente se comparaba con el reporte del año 2001 realizado por la misma institución educativa en cuanto al mismo tema, en donde no se establecía una diferencia entre los primeros y últimos años de carrera y la mayoría de los estudiantes refería deseo de cesar el consumo de cigarrillos. Llamó la atención que entre mayor nivel de formación los intentos por disminuir el consumo eran menos frecuentes.

En la Facultad de Medicina de la UMNG el 18.27% de los estudiantes encuestados es fumador, cifra que está por debajo del cálculo en el país pero que aumenta si se consideran los exfumadores que elevan la cifra al 38.5% de la población valorada. El fenómeno anterior puede explicarse por un inicio de consumo en

etapas anteriores a la universidad y la influencia de familiares y amigos.

En el año 2008 la Universidad de Manizales realizó un estudio transversal con una muestra de 235 alumnos, se encontró una proporción de no fumadores del 68,1%, dato un poco más alto que el obtenido en nuestro estudio (51.9%) (12). Aunque fue poca la población fumadora, los altos indicadores de otros factores de riesgo para la salud en esta población como alcohol o sustancias ilegales confirman lo descrito en otras investigaciones efectuadas con jóvenes universitarios donde se relaciona la inclusión con la carga académica. En la facultad de Medicina de la UMNG, el consumo de tabaco se asocia en mayor proporción a eventos sociales, a creencias culturales y no a un evento académico en particular.

En comparación a poblaciones como Pereira que en el año 2009 (13) encontró una prevalencia de tabaquismo en el 12,6% de la población en estudio en la Facultad de Medicina, las cifras en la UMNG son mayores en un 5.67%, por lo que se requiere promover estilos de vida saludables entre los estudiantes para poder impactar positivamente los estilos de vida de ellos y sus pacientes incorporando los conocimientos y destrezas que permitan a los estudiantes convertirse en verdaderos promotores de estilos de vida saludables.

Se requieren de más intervenciones en la facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada para minimizar el consumo de tabaco y concientizar a la población de los riesgos de asumir dicha conducta. El trabajo conjunto de este estudio junto con las actividades de promoción y prevención realizadas por el área de Medicina Social y los estudiantes de quinto semestre pueden ser útiles para la consecución de hábitos más saludables. Se recomienda la realización de un estudio

similar con toda la población estudiantil para intentar disminuir los sesgos ocasionados por la toma de una muestra aleatoria durante este estudio.

## Referencias Bibliográficas

1. Alwan A, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Chisholm D, Ezzati M, et al. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de Orientación. OMS. 2011.
2. Chau C. Alcoholic beverage consumption in college students: motivations and coping styles. Universidad de Lima. 1999; 2(1):121-161.
3. Guillén D, Nerin I, Mas A, Crucelegui A. Reliability of a questionnaire on smoking to evaluate prevalence, knowledge and attitudes of medical students. Arch Bronconeumol. 2003; 39(4): 159-66.
4. Tamaki T, Kaneita Y, Ohida T, Yokoyama E, Osaki Y, Kanda H, et al. Prevalence of and factors associated with smoking among Japanese medical students. J. Epidemiol. 2010; 20(4):339-45.
5. Stramari L, Kurtz M, Silva L. Prevalence of and variables related to smoking among medical students at a university in the city of Passo Fundo, Brazil. J Bras Pneumol. 2009; 35(5):442-8.
6. Ceballos G, Del Gordo R, Campo A. Factores asociados con el consumo diario de cigarrillo en estudiantes de Medicina de Santa Marta, Colombia. Revista de la facultad Nacional de Salud Pública. 2006; 24(1): 79-83.
7. Wiesner C, Peñaranda D. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes: Reporte de Bogotá, Colombia. OPS. 2010.
8. Encuesta Mundial sobre Tabaquismo en Jóvenes (EMTA-JOVEN). Chile. 2003.
9. Nerin I, Guillen A, Mas A, Sánchez A. Estudio de tabaquismo en una Facultad de Medicina: Prevalencia y actitudes en estudiantes y profesores. Prevención del tabaquismo. 2000; 2(3).
10. Konsewicz K, Zatonski T, Poltyn-Zaradna K, Zatonka K, Cedzynska M, Przewozniak K, et al. An attempt to assess knowledge about tobacco dependence among students at the Medical University in Wrocław. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2012; 19(3):345-49.
11. Alba L. Perfil de riesgo en estudiantes de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Universitas Médica. 2009; 50(2):143-55.
12. Páez M, Castaño J. Estilos de vida y salud en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Manizales, 2008. Archivos de Medicina. 2009; 9(2):146-64.
13. Moreno G, Moreno J, Gómez L. Hábitos y estilos de vida en estudiantes de segundo y noveno semestre de Medicina de la Universidad Tecnológica de Pereira. Revista Médica de Risaralda. 2009.

## TENDENCIA DE RESISTENCIA BACTERIANA EN UNIDADES DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL 2001-2010

MARÍA NILSE GONZÁLEZ<sup>1</sup>, LUZ ÁNGELA PESCADOR<sup>1</sup>, YUDY ALEJANDRA PATIÑO<sup>1</sup>, HÉCTOR POSSO<sup>2</sup>, VIVIAN PATRICIA CAÑÓN<sup>3</sup>

### Resumen

Actualmente, el alarmante aumento de microorganismos resistentes a un mayor número de antibióticos es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

La detección y aislamiento de microorganismos resistentes a antibióticos es de particular importancia en las unidades de cuidado intensivo, dadas las condiciones de morbilidad de los pacientes allí internados, así como el uso de procedimientos médicos invasivos y los largos periodos de terapias antimicrobianas a las cuales se encuentran regularmente expuestos.

Una de las principales estrategias en el control de la resistencia bacteriana a nivel hospitalario es el constante conocimiento y monitoreo de la epidemiología local, incluyendo la frecuencia de microorganismos y su tendencia a diferentes patrones de resistencia. Esta información, al ser actualizada frecuentemente, permite la rápida toma de decisiones en cuanto a la selección y manejo de terapia antimicrobiana, y la instauración de medidas de control epidemiológico que eviten la diseminación de microorganismos multi-resistentes, así contribuyendo a una reducción en la mortalidad, el tiempo de estadía, costos hospitalarios, y la pronta recuperación de los pacientes.

En este estudio exploramos las tendencias de resistencia a antimicrobianos en las unidades de cuidado intensivo del Hospital Militar Central en Bogotá, Colombia en los años 2001 a 2010, y presentamos las medidas de control epidemiológico sugeridas a raíz de nuestros hallazgos.

**Palabras claves:** Resistencia, Tendencia, Frecuencia.

## TREND OF BACTERIAL RESISTANCE IN UNITS OF HOSPITAL MILITAR CENTRAL 2001-2010

### Abstract

Currently, the alarming increase in the resistance of microorganism to a larger number of antibiotics represents one of the most critical public health problems worldwide.

The detection and isolation of antibiotic-resistant microorganisms is of particular importance in the intensive care units, given the morbidity conditions of the patients as well as the invasive medical procedures and long antimicrobial therapies to which they are subjected to regularly.

One of the most important strategies for the control of bacterial resistance at the hospital level is the current knowledge and surveillance of the local epidemiology, including the frequency of microorganisms and their patterns of resistance to antibiotics. This information, when updated frequently, allows the quick selection and handling of antibacterial therapies, as well as the establishment of epidemiological control measures that prevent the dissemination of resistant microorganisms, thus contributing to a reduction in the mortality, overall hospitalization time and healthcare costs, and a faster healing time for the patients.

In this study we explore the trends of antimicrobial resistance presented within the intensive care unit of the Hospital Militar Central in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2010, and we summarize the epidemiological control suggestions made based in our findings.

**Keywords:** Resistance, Trend, Frequency

<sup>1</sup> Bacterióloga, Laboratorio Microbiología Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Médico Epidemiólogo, Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup> Médico Infectólogo, Hospital Militar Central, Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: marianilse@yahoo.es -Dirección postal: Carrera 51 N° 183-17 Casa 23 Bogotá. Colombia. Teléfono Celular 3108734830

## Introducción

Actualmente la resistencia bacteriana a un mayor número de antibióticos constituye un problema a nivel mundial que favorece la supervivencia de varias especies bacterianas de importancia médica que son de difícil control.

Sistemas de vigilancia en Colombia como el Grupo de Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO) han descrito la prevalencia de algunos microorganismos con perfiles de resistencia de importancia clínica como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Klebsiella pneumoniae* con presencia de Betalactamasas de espectro extendido y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a Imipenem y quinolonas. El aislamiento de este tipo de microorganismos cobra importancia en las unidades de cuidado intensivo debido a las condiciones de morbilidad en las cuales se encuentran los individuos allí internados, el uso de procedimientos invasivos y largos períodos de terapias antimicrobianas a los cuales han sido expuestos (1).

A continuación se describirán algunos de los principales mecanismos de resistencia presentes en microorganismos que son objeto de vigilancia epidemiológica, por el riesgo de diseminarse rápidamente ocasionando brotes, las implicaciones en la salud del paciente y en caso de no contener su multiplicación la posibilidad de permitir que este tipo de flora se haga endémica en las instituciones.

### Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, oximinocefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam), derivan de enzimas tipo TEM y SHV, localizadas en plásmidos y son transferibles de cepa a cepa entre especies bacterianas. A pesar de su amplio espectro de acción las BLEE no inactivan cefamicinas (cefoxitina, cefotetan) y carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem). Adicionalmente el 30-60% de cepas productoras de BLEE son resistentes a los inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam) y pueden presentar perfiles de multiresistencia cuando poseen otros mecanismos adicionales que confieren resistencia a otras familias de antibióticos. Las cepas BLEE positivas y multiresistentes generalmente se encuentran en las UCI afectando principalmente a pacientes inmunocomprometidos. Uno de los factores que predisponen la aparición de cepas productoras de BLEE son el uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación,

largas estancias hospitalarias, ventilación mecánica, catéteres intravasculares y urinarios, nutrición parenteral, gastrostomía, yeyunostomía, edades extremas de la vida, úlceras de cúbite, desnutrición y hemodiálisis. Se reporta en la literatura falla terapéutica en más del 50% de los pacientes con bacterias productoras de BLEE tratados con cefalosporinas, aún con test de susceptibilidad sensibles para estos microorganismos, aunando esto al riesgo de mortalidad sufrido por estos pacientes. Igualmente, estas bacterias pueden presentar el efecto inóculo en el cual la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de las Cefalosporinas aumenta cuando el inóculo aumenta de 10 a 100 veces (2,3).

### Carbapenemasas

Los carbapenems son antibióticos reservados para el tratamiento infecciones bacterianas severas causadas por microorganismos resistentes a penicilinas o cefalosporinas. En la actualidad se conocen tres mecanismos bacterianos de inactivación de los carbapenems: la expresión de bombas de expulsión, la pérdida o reducción en la expresión de la porina OprD y la producción de betalactamasas sean estas serin-  $\beta$ -lactamasas o metalo- $\beta$ -lactamasas. La transferencia de enzimas que hidrolizan carbapenems se encuentra asociada a plásmidos y transposones, lo que les asegura su supervivencia en el medio hospitalario, restando las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes afectados. La detección de estas enzimas a nivel hospitalario cobra importancia desde el punto de vista epidemiológico y clínico, ya que estos antibióticos son considerados como la última opción para el tratamiento de las infecciones por algunos patógenos resistentes a múltiples drogas. De igual manera se ha demostrado que las infecciones de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* productoras de carbapenemasas son asociadas con un aumento significativo de la mortalidad (4, 5,12).

### Betalactamasas tipo AmpC

Las  $\beta$ -Lactamasas clasificadas como AmpC funcionan principalmente como Cefalosporinas capaces de hidrolizar a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la expresión de  $\beta$ -Lactamasas de origen cromosomal en bacterias Gram negativas es baja, pero su presencia es inducible cuando ésta se expone a antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La resistencia generada en enterobacterias a las cefalosporinas de tercera generación, se ha convertido en un problema clínico debido a la sobreexpresión constitutiva del gen cromosomal AmpC original de estas cepas (6). (Anexo 1)

## Situación de la resistencia bacteriana en Colombia

En Colombia, se han realizado varios estudios que han aportado una información parcial del problema como el realizado por Robledo, J, Calle, D, y colaboradores en 6 hospitales de tercer nivel de Medellín durante los años 2001 a 2002, los resultados finales demostraron resistencia importante en los microorganismos centine-la similar a la demostrada a nivel latinoamericano. En este estudio se reconoce al sistema WHONET, como una buena herramienta para el análisis avanzado de grandes bases de datos que admiten analizar cambios y tendencias locales para evaluar medidas de control de resistencia a antibióticos (7).

En Bogotá, el grupo GREBO realizó un trabajo analizando la resistencia microbiana en 8 hospitales de tercer nivel durante los años 2001 - 2002, estableciendo la prevalencia y tendencia de los principales microorganismos de importancia epidemiológica. Dentro de sus resultados encontraron que en las UCI, la producción de BLEE fue en *E. coli* 17%, *K. pneumoniae* 49%, *S. aureus* meticilino resistente 71%, y la resistencia de *P. aeruginosa* resistente a imipenem y ciprofloxacina 75 %. Este estudio concluyó que la resistencia bacteriana en hospitales de Bogotá está centrada en estos microorganismos, y estableció la base para la formulación de políticas de control de resistencia de la ciudad (8).

Una de las principales formas de afrontar el problema de la resistencia bacteriana al interior de las instituciones es tener el conocimiento de la epidemiología local, esta información permite tener políticas claras en el uso de antibióticos, contención de la resistencia bacteriana con planes de supresión y rotación de los antibióticos basados en la vigilancia activa de la resistencia bacteriana. Estas estrategias facilitan obtener mejores resultados como los mencionados en los estudios del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), realizados a nivel nacional donde resaltan la disminución de la prevalencia de betalactamasas, la contención de brotes de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* multirresistentes y el fortalecimiento de los comités de infecciones con los informes del Laboratorio de Microbiología y la educación a los médicos en el uso racional de antibióticos, definiendo protocolos hospitalarios basados en la epidemiología propia de la institución (9).

En el boletín informativo presentado por GREBO sobre el impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en hospitales del Distrito, se reportó que tres de

los microorganismos marcadores de resistencia más importantes por su frecuencia y comportamiento en nuestras instituciones, incluyendo al HMC son: *S. aureus* meticilino resistente, *K. pneumoniae* productor de BLEE y *P. aeruginosa* multiresistentes. La determinación de su impacto clínico y económico a nivel distrital es una necesidad en salud pública. En los resultados se observó un incremento en el número de aislamientos de *S. aureus* en las UCI a través del tiempo con una tendencia estable entre la proporción de muestras anuales. El perfil de susceptibilidad de *S. aureus* en servicios UCI muestra porcentaje de resistencia elevados a oxacilina, ciprofloxacina, clindamicina, gentamicina, mientras que para rifampicina, trimetoprim sulfametoxazol el porcentaje de resistencia es bajo con una susceptibilidad del 100% para vancomicina (10).

En otros países de sur América como Venezuela también se encuentran estudios que afrontan el mismo problema de resistencia en las Unidades de cuidados intensivos pero contrario al estudio de GREBO, en éste se encontró que el microorganismo con mayor frecuencia de aislamiento fue *P. aeruginosa* 34.77% siendo el total de gérmenes Gram negativos aislados del 66.15%. Entre los gérmenes Gram positivos fue predominante el *S. aureus* 79.55%, aunque no se reportó resistencia significativa a meticilina (11).

## Materiales y Método

### Recolección de la Información

La información se obtuvo de los archivos de los equipos automatizados utilizados en el Laboratorio de Microbiología del HMC, los cuales fueron transferidos al programa WHONET versión 5.5 (OMS) que permitió realizar los análisis requeridos en el estudio, con el objetivo específico de documentar los datos locales de la frecuencia y la tendencia de la resistencia de los microorganismos marcadores en las UCI de HMC años 2001-2010.

### Criterios de Inclusión

Aislamientos obtenidos en cultivos de pacientes hospitalizados en cualquiera de las UCI del HMC entre el año 2001 -2010, analizados mediante los sistemas automatizados con antibiogramas realizados por CIM.

### Criterios de Exclusión

Aislamientos obtenidos en cultivos de pacientes que no se encuentran hospitalizados en cualquiera de las UCI del HMC entre el año 2001 - 2010.

Aislamientos que no se hayan realizado por sistemas automatizados.

Aislamientos que no reporten antibiograma por CIM.

### Definición de las Variables (Anexo 2)

**n** = Número total de microorganismos aislados en un periodo de tiempo, en este estudio se tendrá en cuenta el primer aislamiento de cada tipo de muestra por paciente.

**Porcentaje de Microorganismos** = Corresponde al porcentaje de cada uno de los microorganismos que hacen parte del 100 % del total de la muestra examinada.

**Porcentaje de Sensibilidad** = Expresa el porcentaje de microorganismo que presentan susceptibilidad según puntos de corte dentro del 100 % del total de muestras examinadas.

**Porcentaje de Intermedio** = Expresa el porcentaje de microorganismo que presentan resistencia Intermedia según puntos de corte de cada antibiótico dentro de la muestra examinada.

**Porcentaje de Resistencia** = Expresa el porcentaje de microorganismo que presentan Resistencia según los puntos de corte dentro de la muestra examinada.

**Tipo de Muestra** = Se realizaron análisis de frecuencia y de porcentaje de RIS, de las muestras clínicas con un número de aislamientos significativos.

**Distribución de la Concentración Mínima Inhibitoria** = información expresada en gráficos, donde en el eje X se encuentra el porcentaje de sensibilidad y resistencia y en el eje Y, esta la distribución de la CIM según los puntos de corte utilizados, en este caso los recomendados por la CLSI con los cuales estaba configurado el equipo automatizado utilizado en el momento del procesamiento de la muestra.

**Tipo de Localización**: indica la ubicación del paciente en algunas de las UCI del HMC.

**Antibióticos**: Se utilizó el listado de antibióticos incluidos en las tarjetas de susceptibilidad de los equipos automatizados, que son marcadores de resistencia bacteriana para cada uno de los microorganismos aislados.

### Procesamiento

Utilizando el programa WHONET versión 5.5 (OMS), se examinó la base de datos de los microorganismos aislados de cultivos positivos de pacientes de las UCI del HMC durante los años 2001-2010 según criterios de inclusión, se efectuó análisis por series de tiempo que permitió comparar y detectar el aumento y aparición de nuevos mecanismos de resistencia. De igual forma se determinó la frecuencia y tendencia de la resistencia a antibióticos de los cinco microorganismos con mayor número de aislamientos durante el periodo estudiado. En combinación estos datos aportan la información para el desarrollo y establecimiento de un sistema funcional de vigilancia de la resistencia bacteriana.

## RESULTADOS

### Frecuencia de Microorganismos

Debido a los cambios de tecnología para la identificación y susceptibilidad de los microorganismos en el periodo 2001-2004, no se obtuvo la totalidad de los registros, esta ausencia de información limitó la posibilidad de realizar el análisis de tendencia correspondiente a este periodo.

Entre los años 2005 a 2010 se analizaron 2.789 aislamientos bacterianos. Los cinco microorganismos más frecuentemente aislados en UCI, fueron *S. aureus* que ocupó el primer lugar de frecuencia durante 2005 y 2007, descendiendo hasta el quinto lugar en 2010. *E. coli* estuvo en primer lugar durante 2006, 2008 y 2009, mientras *P. aeruginosa*, se mantuvo entre el tercer y cuarto lugar con porcentajes muy estables durante todo el periodo analizado, y por último en cuarto y quinto lugar se encontraron a *K. pneumoniae* y *S. epidermidis* dos microorganismos que mostraron un comportamiento paralelo con un aumento continuo en la frecuencia desde 2007 y llegando a la segunda y tercera posición en 2010. (Gráfico 1)

### Tendencia de resistencia

En los análisis de porcentajes de resistencia periodo 2005 a 2010, se observó que los aislamientos de *E. coli* (Gráfico 2) y *K. pneumoniae* (Gráfico 3), tuvieron un incremento en resistencia a ceftriaxona del 17.42% y 22.2% respectivamente desde 2005 hasta 2010. En *E. coli*, ceftazidima y cefotaxima presentaron un comportamiento paralelo con un aumento promedio del 10% en 2009 y una tendencia a la baja en 2010, para *K. pneumoniae* se observó un comportamiento similar.

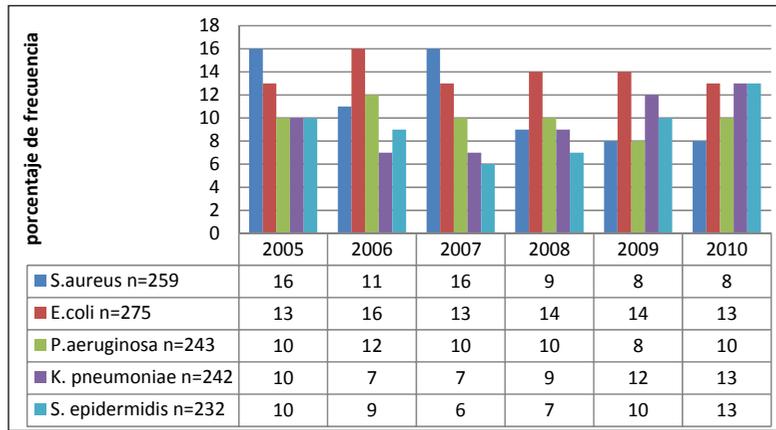


Gráfico 1. Tendencia de microorganismos UCI 2005 a 2010.

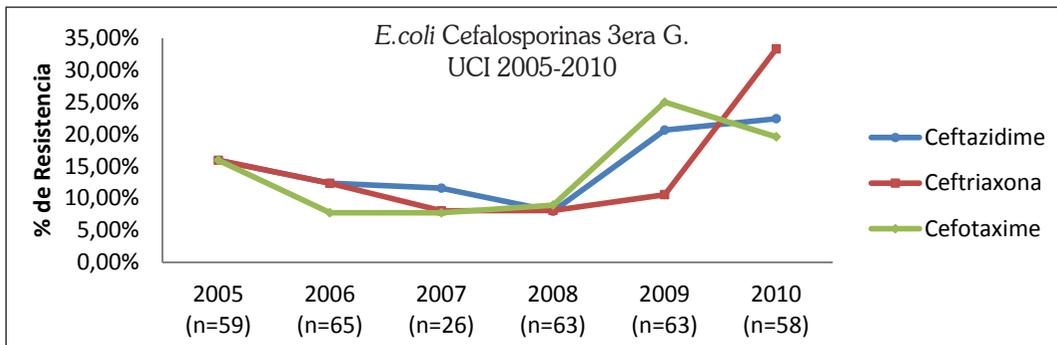


Gráfico 2. E. coli Resistencia Cefalosporinas UCI 2005-2010.

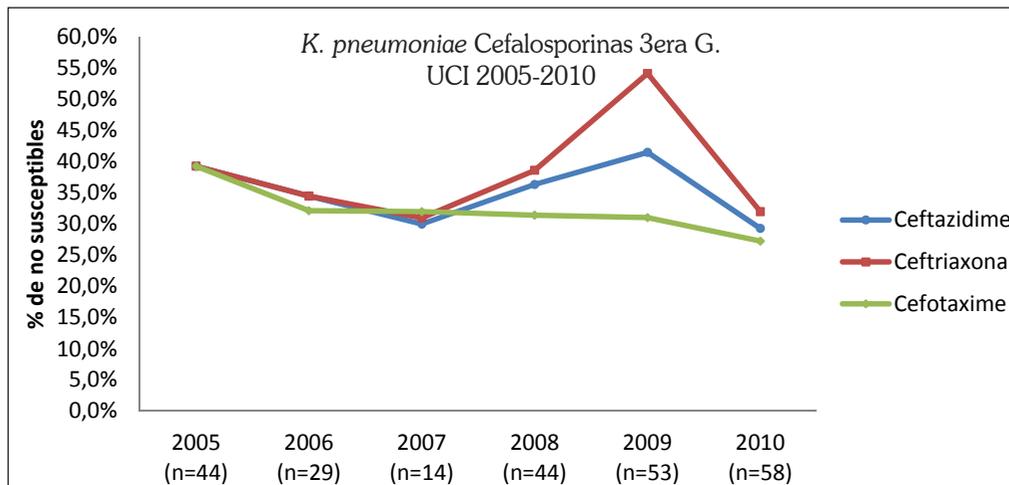


Gráfico 3. K. pneumoniae Resistencia Cefalosporinas UCI 2005-2010.

Frente a los Carbapenems *E.coli* (Gráfico 4), presento en 2005 un 7.7% de resistencia para meropenem y un 5.15% para Imipenem, que decae a través del periodo analizado, no se presentó resistencia a ertapenem. *K. pneumoniae* (Gráfico 5), presenta datos de resistencia a carbapenems desde 2007 con alto porcentaje para ertapenem (16.7%) comparado con meropenem 6.7% y 4.5% para imipenem, para 2010 la tendencia de ertapenem es a la baja, mientras imipenem y meropenem incrementan su resistencia desde 2009.

Los porcentajes de resistencia para ciprofloxacina en *E.coli* (Gráfico 6), muestra un comportamiento escalonado, iniciando en 2005 con 23.7%, un punto mínimo en 2008 con 16.1% y su punto máximo en 2009 alcanzando el 33.3% con una leve tendencia a la baja en 2010. Para cefepime con un incremento del 14.7% y piperacilina tazobactam del 15.1% al final del periodo. En *K. pneumoniae* (Gráfico 7), muestra un comportamiento para ciprofloxacina más estable en todo el periodo con un aumento del 5.6%. La resistencia a cefepime y piperacilina tazobactam muestran comportamiento similar con un fuerte descenso en 2007, picos de alza en 2008 y 2009, y una importante disminución en 2010.

*P. aeruginosa* (Gráfico 8), muestra un porcentaje de resistencia inicial en el año 2005 para imipenem y meropenem de 39% y 41% respectivamente. En el año 2007 meropenem presenta una disminución importante, pero desde el 2008 inicia un ascenso dramático alcanzando un 67% de resistencia, pero con tendencia a la baja finalizando 2010. La resistencia de este microorganismo a imipenem presento un patrón que coincide con la misma tendencia a la baja que meropenem en 2010. La resistencia a cefepime y piperacilina/tazobactam (Gráfico 9), presenta una tendencia escalonada y paralela con los porcentajes más altos para cefepime en 2005 (42.9%) y 2007 (45%), y su porcentaje más bajo en 2010 (22.2%), en contraste piperacilina/tazobactam inicia con un porcentaje de resistencia bajo en 2005 (28.6%), alcanzando el porcentaje más alto en 2009 (60%), y aunque en 2010 desciende hasta el 42.2 %, se observa un incremento en su porcentaje de resistencia del 20.7% entre 2005 y 2010.

Para *A. baumannii* (Gráfico 10), se observa un comportamiento de resistencia similar para imipenem y meropenem durante todo el periodo analizado, los porcentajes de resistencia más altos fueron alcanzados en el año 2008, con 68% y 69% respectivamente, Los dos antibióticos con una tendencia a la baja en 2010.

La resistencia a oxacilina en *S. aureus* (Gráfico 11), muestra un porcentaje alto (70%) iniciando el periodo analizado, con una tendencia a la baja paulatina y más notoria desde 2009 alcanzando una disminución del 44 % en 2010. En la UCI pediátrica (Gráfico 12), *S. aureus* resistente a oxacilina correspondía al 80% en 2005, alcanzando su punto máximo en 2008 (83.3%), mostrando una disminución importante desde 2009 llegando a un porcentaje del 33.5 % en 2010.

Para *Enterococcus faecium* (Gráfico 13) en el año 2005, no se registró resistencia a vancomicina, pero a partir de 2006 se registró un 19%, su porcentaje más alto en el año 2009 alcanzando un 47% y descendiendo hasta un 41 % en 2010.

La resistencia a oxacilina en *Staphylococcus epidermidis* (Gráfico 14) en los años 2005 y 2006 registró 90.1%, con una leve disminución entre 2007 y 2008 (84.8%) y alcanzando un 93.3% entre 2009 y 2010. Para clindamicina se observó una disminución paulatina desde 2005 hasta 2010 del 12.6%, en contraste, eritromicina aumento su porcentaje de resistencia en 13.6 % entre 2008 y 2010. Los porcentajes de resistencia para Trimetoprim Sulfametoxazol se mantuvieron más estables iniciando en 2005 con un 56.8%, mostrando una leve disminución en 2010 (51%).

## Discusión

Entre 2005 a 2010 se obtuvo un total de 2.789 aislamientos, datos que fueron analizados para obtener las tendencias de los cinco primeros microorganismos y resistencia a los principales antibióticos.

### Tendencia de Microorganismos

En el análisis de tendencia de microorganismos en UCI para el periodo 2005-2010 (Gráfico 1), es de resaltar el comportamiento de *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* que ganan posiciones igualándose en su frecuencia a *E. coli* y desplazando a *S. aureus* hasta un quinto lugar hacia el final del periodo. Estos movimientos en la posición de los microorganismos en UCI es el mismo reportado por GREBO en su informe de 2010 (13), lo que demuestra que es un comportamiento general a nivel de Bogotá y no corresponde sólo a una tendencia institucional.

Relacionando el tipo de muestras (Gráfico 15) con la distribución de microorganismos, es interesante ver que en UCI el mayor número de aislamiento de *S. epidermidis* corresponde a muestras de sangre, esto puede ser un

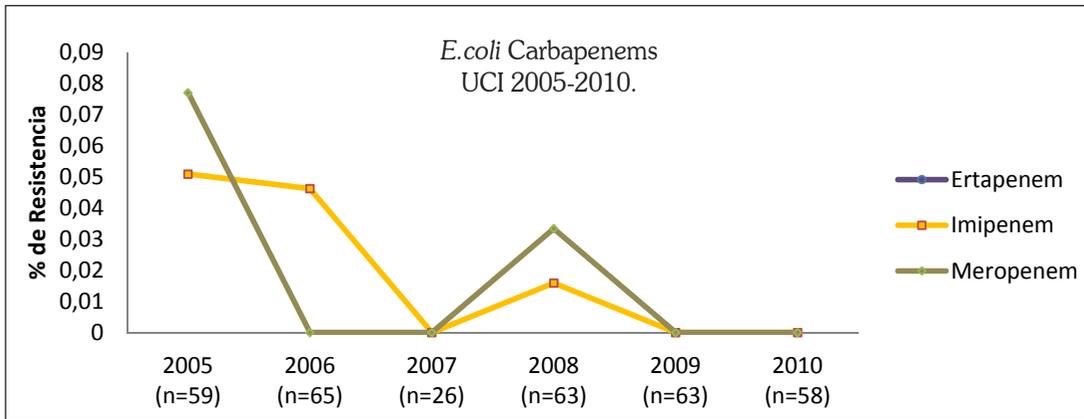


Gráfico 4. *E. coli* Resistencia Carbapenems UCI 2005-2010.

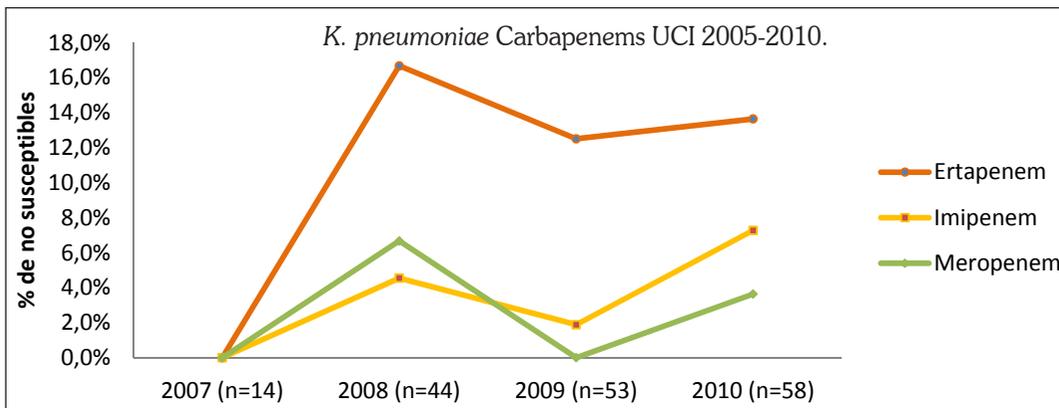


Gráfico 5. *K. pneumoniae* Resistencia Carbapenems UCI 2005-2010.

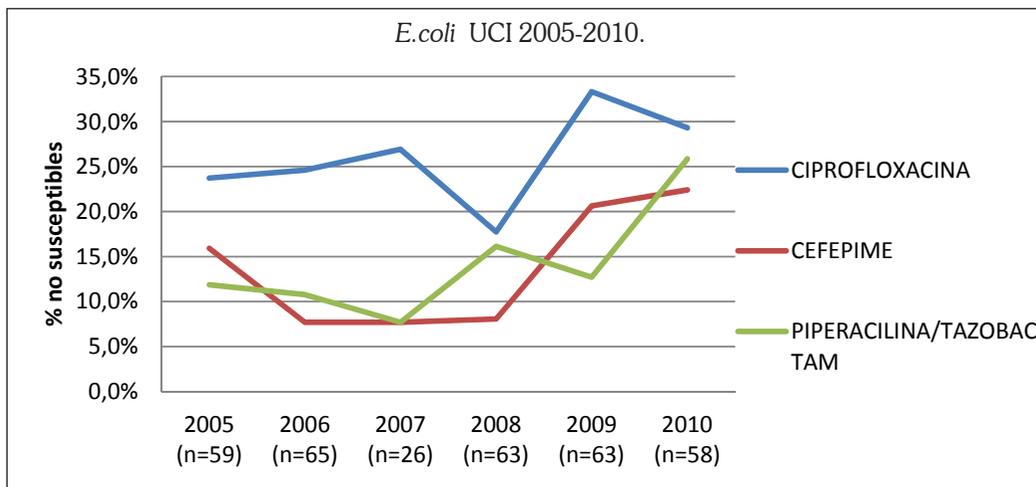


Gráfico 6. *E. coli* Resistencia Ciprofloxacin, Cefepime y Pip/Taz en UCI

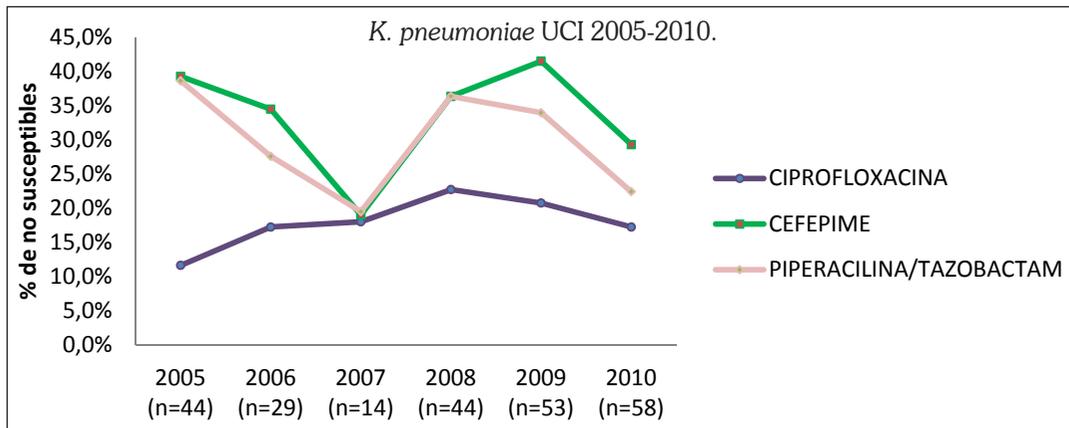


Gráfico 7. *K. pneumoniae* Resistencia Ciprofloxacina, Cefepime, Pip/Taz UCI 2005-2010.

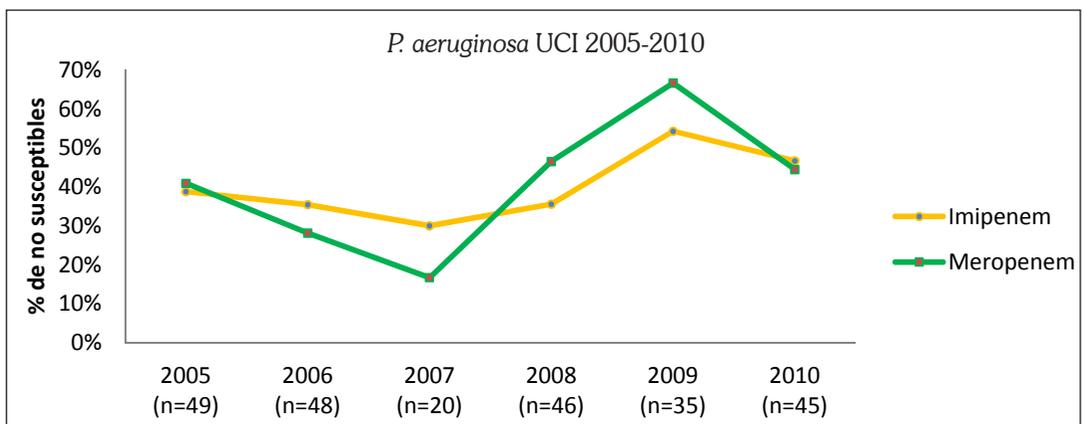


Gráfico 8. *P. aeruginosa* Resistencia Carbapenems UCI 2005-2010.

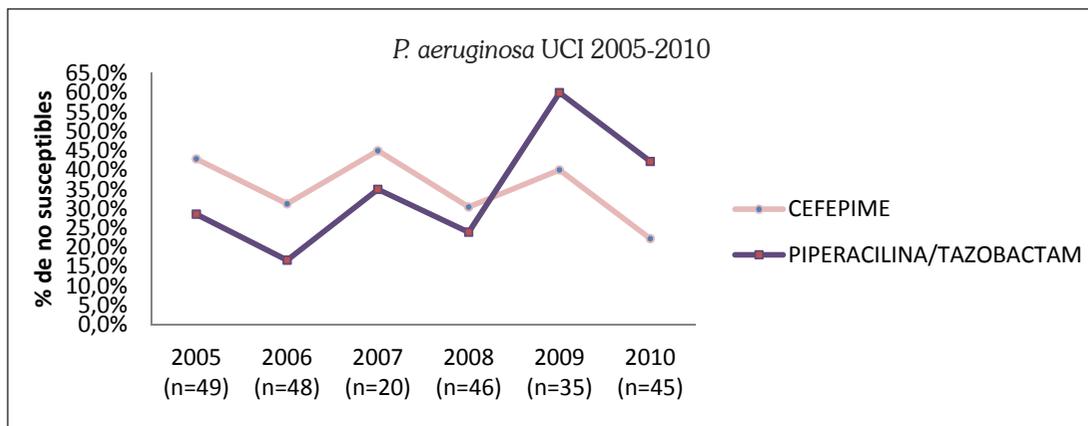


Gráfico 9. *P. aeruginosa* Resistencia Cefepime y Piperacilina/Tazobactam UCI 2005-2010.

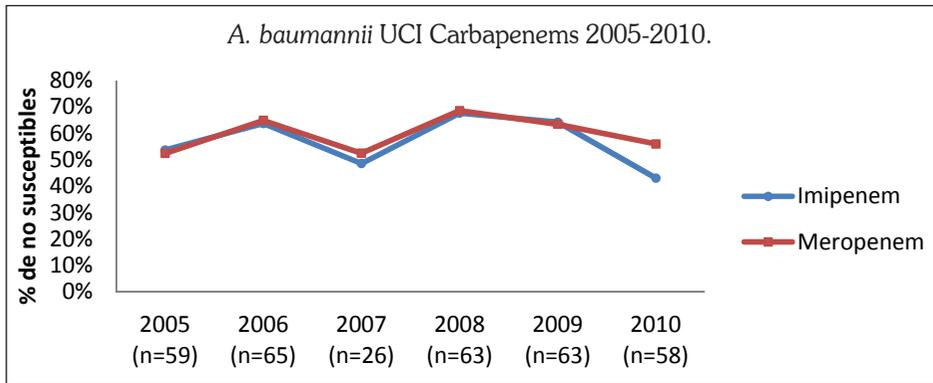


Gráfico 10. *Acinetobacter baumannii* Resistencia carbapenems UCI 2005-2010.

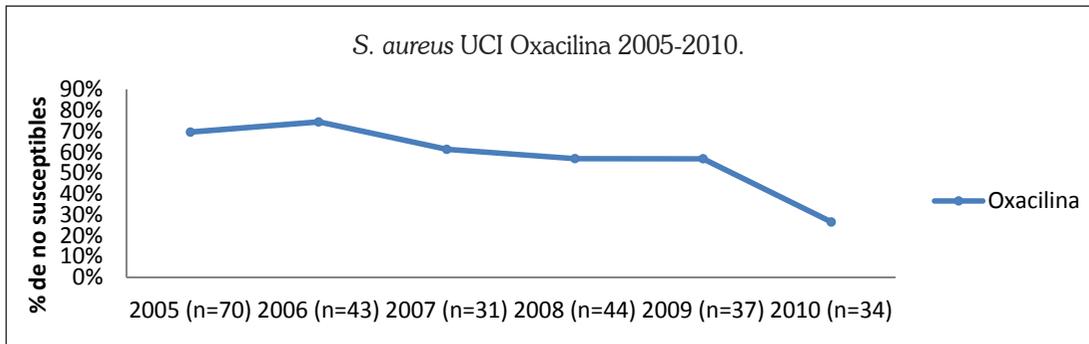


Gráfico 11. *S. aureus* Resistencia Oxacilina UCI 2005-2010.

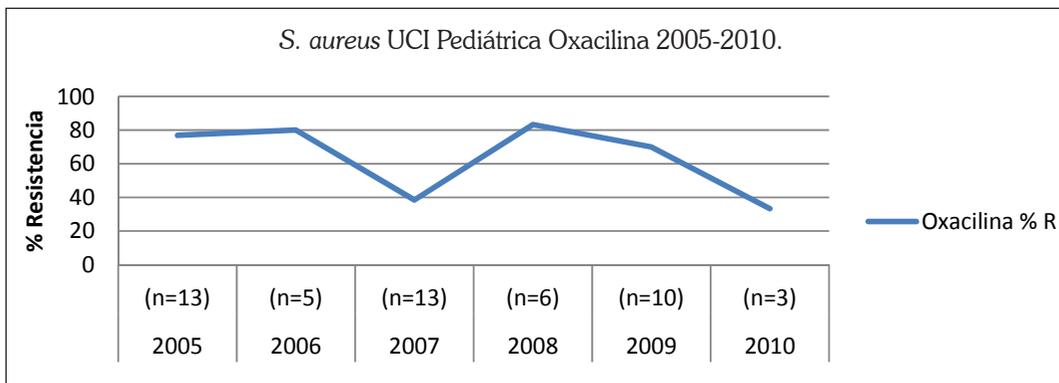


Gráfico 12. *S. aureus* Resistencia oxacilina UCI Pediátrica 2005-2010.

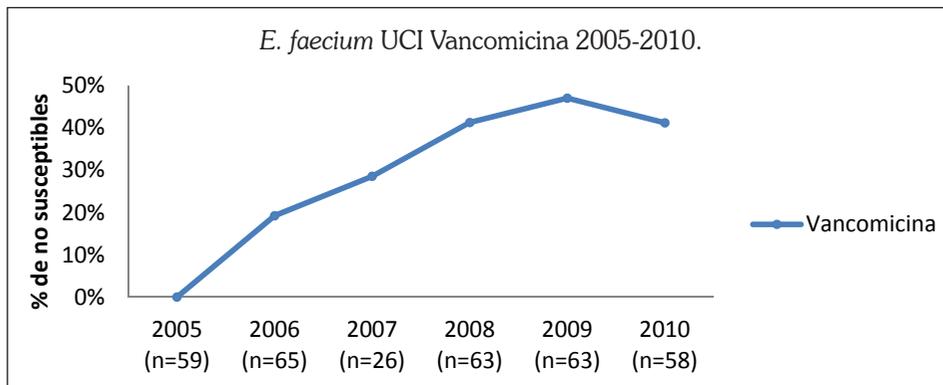


Gráfico 13. *Enterococcus faecium* UCI 2005-2010.

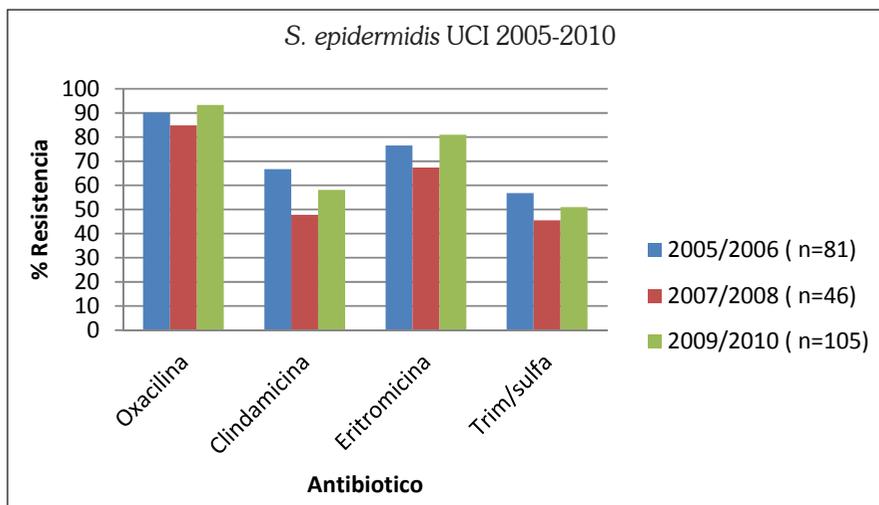


Gráfico 14. *Staphylococcus epidermidis* UCI 2005-2010.

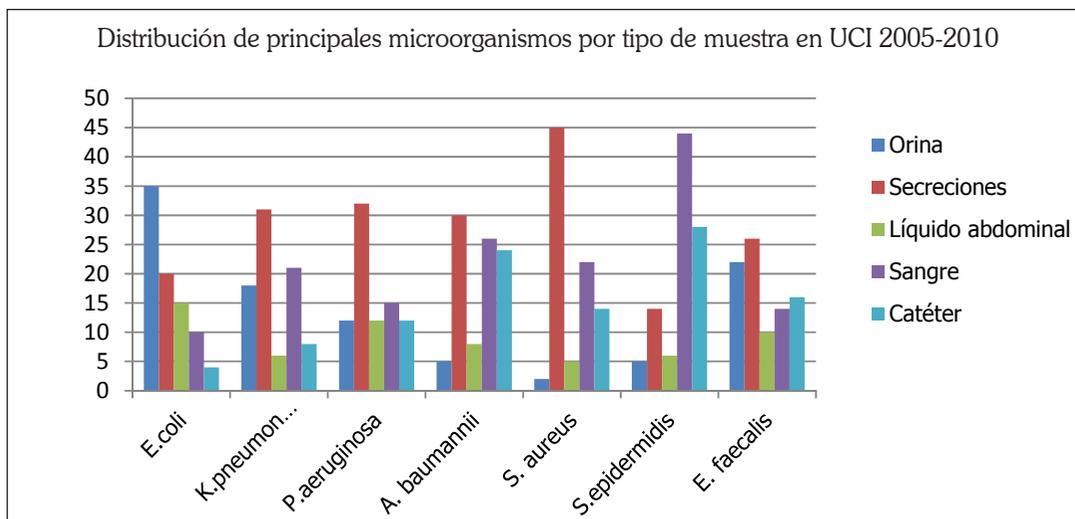


Gráfico 15. Distribución microorganismos por muestra UCI 2005-2010.

signo de deficiencia en los protocolos de desinfección y de toma de muestras de los hemocultivos.

### Tendencia de Resistencia Gram Positivos

Entre los hallazgos más importantes en el análisis de resistencia, se evidenció un alto porcentaje de resistencia a la Oxacilina en *S. aureus*, tanto en Uci adultos como en UCI pediátrica con una clara tendencia a la baja más notable desde 2009. Este comportamiento puede relacionarse con las continuas campañas de lavado de manos, socialización y medidas de control. También se observa una disminución en el número de aislamientos hacia el final del periodo analizado. La variación en los porcentajes presentados sugiere la presencia de diferentes clones.

La presencia de *S. aureus* en las UCI esta mediado por varios factores, entre los más importantes se debe tener en cuenta la presencia de este microorganismos en portadores sanos dentro del personal de atención asistencial, el deficiente lavado de manos, el no cumplimiento del uso de barreras universales de protección personal, unido a un uso excesivo y empírico de los antibióticos, que dan como resultado la selección de patógenos resistentes y su rápida diseminación en el ambiente hospitalario, causando graves infecciones y mortalidad asociadas al cuidado de la salud.

### Tendencia de Resistencia Gram Negativos

#### Cefalosporinas de Tercera Generación

En el análisis de resistencia para las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *E. coli* y *K. pneumoniae*, muestran porcentajes de resistencia a los antimicrobianos hasta del 35%. Este comportamiento general de resistencia para las cefalosporinas puede estar relacionado con el consumo de estos antibióticos en la Institución (Gráfico 16), favoreciendo la presencia de Betalactamasas de espectro extendido, obligando al uso de otros antibióticos como los carbapenems.

En general, la resistencia observada frente a los Carbapenems para enterobacterias y no fermentadores sugiere la concomitancia de varios mecanismos como bombas de eflujo, cierre de porinas y producción de carbapenemasas, así como un alto consumo total de estos antibióticos en la institución (Anexo 3).

La resistencia observada en *E.coli* y *K.pneumoniae* para ciprofloxacina se puede relacionar con la frecuente presencia de estos microorganismos aislados en muestras de orina (Gráfico 15).

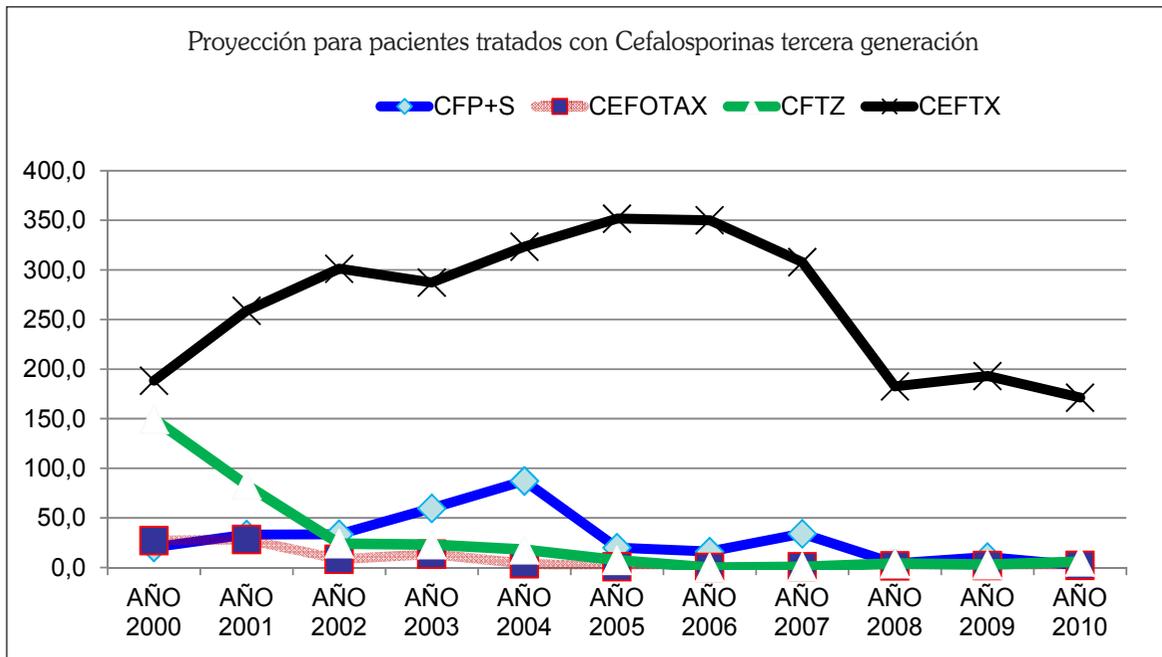


Gráfico 16. Proyección para pacientes tratados con Cefalosporinas Tercera G. HMC Datos suministrados por Jefatura de farmacia HMC.

## Conclusiones y Recomendaciones

La presencia de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina constituye un grave problema por el peligro de rápida diseminación y un mayor uso de Vancomicina, Ciprofloxacina y otros antibióticos con las consecuencias de presión sobre las poblaciones sensibles y aumento en la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de estos antibióticos, causando un riesgo de aumentar el porcentaje de fallo terapéutico.

Como medida de prevención se sugiere una constante vigilancia y reforzamiento de barreras de contacto, así como el establecimiento periódico de un tamizaje nasal en búsqueda de SAMR en personal de salud que en cuyo caso de ser detectado permita un tratamiento adecuado, la prevención y contención de infecciones asociadas a la atención en salud.

El alto porcentaje de aislamientos de *S. epidermidis* presente en muestras de sangre y Catéter sugieren fallas en los protocolos de asepsia. La socialización constante de los protocolos a todo el personal, la realización de talleres y la continua vigilancia y evaluación permitirá asegurar la calidad de los procesos médicos.

*E. coli* es el primer microorganismo aislado en orina, la terapia utilizada para combatir estas infecciones con antibióticos de amplio espectro que causa la selección de cepas resistentes. La prevención de la aparición de estas cepas de difícil manejo requiere la revisión concertada con los diferentes servicios para el buen uso de los antibióticos en este tipo de infección.

La presencia de varios clones de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* circulantes en las UCI causantes de brotes, requiere de una vigilancia estricta con la rápida intervención de los servicios de epidemiología e Infectología.

Es importante vigilar la frecuencia y resistencia de *K. pneumoniae*, ya que en los últimos años este microorganismo ha sido el causante de alarmas a nivel mundial, por ser productor de Carbapenemasas y Metalobeta-lactamasa, que hidrolizan a todos los carbapenémicos.

La presencia de estas enzimas complica los esquemas de tratamiento, y obliga al uso continuo de antibióticos

como la colistina con la consecuencia de generar resistencia por presión de selección sobre otros microorganismos como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, dos microorganismos multiresistentes de común hallazgo en las UCI.

En el año 2009, se evidenció aumento de la resistencia bacteriana principalmente a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae* y para los carbapenémicos en *P. aeruginosa*. Para el año 2010 se observó un descenso de resistencia bacteriana en la mayoría de antibióticos, a excepción de carbapenémicos en *K. pneumoniae*, atribuible a la presencia de carbapenemasas tipo KPC. Para el control de la aparición y transmisión de organismos resistentes a estos medicamentos es necesario el establecimiento de nuevas estrategias de control que involucren la prevención de diseminación y el buen uso de antibióticos.

De los análisis derivados de este estudio se hace evidente que la participación del Laboratorio de Microbiología en la notificación, confirmación y análisis oportuno de los perfiles de resistencia de importancia epidemiológica y el trabajo continuo con los servicios de epidemiología e Infectología, constituyen una herramienta valiosa en el control de la resistencia bacteriana.

Es importante resaltar que a nivel institucional es necesaria la participación del HMC en las redes de vigilancia nacionales y en los diferentes estudios relacionados con la resistencia bacteriana que aportan información invaluable para el conocimiento de los patrones de comportamiento de microorganismos y permiten preparar la institución para enfrentar la emergencia de resistencia a los antimicrobianos.

**Aspectos Éticos:** El presente estudio no presenta riesgos según resolución 8430/1993.

**Agradecimientos de Colaboración:** A la Unidad de farmacia del Hospital Militar, a la Jefatura de Laboratorio Clínico, por su apoyo para la realización de este proyecto.

**Conflicto de Interés:** Los autores expresan que no presentan ningún conflicto de interés en la publicación de los resultados de este trabajo.

## ANEXO 1. MICROORGANISMOS MARCADORES DE RESISTENCIA BACTERIANA

Microorganismo	Perfil De Resistencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia A Meticilina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Resistencia A Vancomicina
<i>Enterococcus faecium</i>	Resistencia A Vancomicina
<i>Escherichia coli</i>	Blee Positiva
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Blee Positiva Kpc Positiva
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Productor De Carbapenemasa
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Productor De Carbapenemasa
<i>Enterobacter aerogenes, E. cloacae</i> <i>E. sakazakii</i> <i>Citrobacter</i> <i>Aeromonas</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Providencia rettgeri, P. stuarti Morganella,</i> <i>Hafnia alvei</i>	Produccion Amp C

## ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	Definición Operativa	TIPO	ESCALA
Microorganismo aislado	Cualquier microorganismo aislado que corresponda al primer aislamiento de cada paciente en cada una de las muestras examinadas.	Cualitativa Politómica	Nominal
Respuesta al antibiótico	Respuesta del microorganismo a cada uno de los antibióticos según los puntos de corte recomendados por la CLSI con los cuales estaba configurado el equipo automatizado utilizado en el momento del procesamiento de la muestra.	Cualitativa Politómica	Nominal
Concentración Mínima Inhibitoria(CIM)	Respuesta en ug/ml del microorganismo a cada uno de los antibióticos testeados.	Cuantitativa Discreta	Razón
Clase de Antibiótico	Todos los antibióticos presentes en el programa Whonet, y marcadores de resistencia bacteriana para cada uno de los microorganismos aislados.	Cualitativa politómica	Nominal
Lugar anatómico de aislamiento	Cada uno de los sitios anatómicos donde se encontró el microorganismo aislado.	Cualitativa politómica	Nominal

## ANEXO 3. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS HOSPITAL MILITAR CENTRAL

Descripción	Unidad de medida	Concent.	2010	2009	2008	2007	2006	2005
			Consumo total homoc					
Cefotaxime	Ampollas	1 GR.	117	114	95	44	0	46
Ceftazidima pentahidrato	Ampollas	1GR	327	164	227	43	0	413
Ceftriaxona sodica	Ampollas	1GR	4.794	5.406	5.113	8.620	9.804	9.847
Imipenem + cilastatina	Ampollas	500MG / 500MG	634	1.872	3.163	6.106	9.046	6.873
Meropenem	Ampollas	1 GRS	13.190	9.044	5.920	4.902	2.010	35
Meropenem	Ampollas	500 MGRS	1.602	2.385	3.187	3.949	5.643	5.444
Ertapenem	Vial	1GR	2.933	3.738	1.682	0	0	0
Oxacilina sodica	Ampollas	1GR	31.915	27.358	26.186	25.697	22.767	21.925

Datos suministrados por Jefatura de farmacia Hospital Militar Central. Bogotá. Colombia

## Referencias bibliográficas

1. Leal AL. Impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en hospitales del Distrito. Boletín Informativo GREBO. No 2. Bogotá 2010. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: <http://www.grebo.org/boletines/boletin%20informativo%20No%20S2.pdf>
2. García M. Betalactamas de espectro extendido. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: [www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apuacuba/b1-betalactamasas\\_de\\_espectro\\_extendido.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apuacuba/b1-betalactamasas_de_espectro_extendido.pdf)
3. Morales R. Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. Rev. Chil. Infectol. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sciarttext&pid=S071610182003020100003&Ing=es>. Doi: 10.4067/S0716-10182003020100003.
4. Torres L. La era de las carbapenemasas. XXIX Jornadas Venezolanas de Microbiología. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeinticinco/JornadaMicrobiologia/ArchivosHTML/S15.pdf>
5. Andrade V. Emergencia de la resistencia a carbapenemes en Pseudomonas aeruginosa productora de metalo-β-Lactamasas. Bioquímica. Volumen 30 No 2. 2005. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/576/57630204.pdf>
6. Alfaro C. Revisión de la bibliografía sobre AmpC: Una importante β-lactamasa. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños 140 (2) 2005. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rmhnn/v40n2/3573.pdf>
7. Robledo J. Un programa de vigilancia de resistencia a antibióticos utilizando WHONET en seis hospitales de Medellín: resultados de los años 2001-2002. Infectio Vol 7-2. 2003. [Citado Abril 30 de 2011]. Disponible en: [http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen7\\_2/RESISTENCIA%20BACTERIANA.pdf](http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen7_2/RESISTENCIA%20BACTERIANA.pdf).
8. Leal AL. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana, en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. Rev. Salud Pública. Vol 8-1. 2006. [Citado Abril 30 de 2011]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/422/42289906.pdf>
9. Resistencia bacteriana. [Citado Abril 30 de 2011]. Disponible en: [http://www.cideim.org.co/sitio/index.php?option=com\\_content&task=view&id=25&Itemid=28](http://www.cideim.org.co/sitio/index.php?option=com_content&task=view&id=25&Itemid=28)
10. Leal AL. Impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en hospitales del Distrito. Boletín Informativo GREBO. No 1. Bogotá 2010. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en <http://www.grebo.org/Boletines/Boletin%20Informativo%20No%20S1.pdf>
11. Briceño, I. Resistencia Bacteriana de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de los Andes. Medicrit 3-2. 2006. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en <http://www.medicrit.com/mrmc/index.php/mrmc/article/viewArticle/64>
12. Ali. A (Director Unidad de Cuidado Intensivo, Fundación Cardio Infantil, Profesor de Medicina Universidad del Rosario, Universidad de la Sabana Bogotá- Colombia) El problema creciente de la Resistencia Bacteriana. Boletín Infecciones al día, Uso prudente de los antibióticos APEX program-2010 Pfizer.
13. Leal AL. Resistencia a los antimicrobianos: Si no actuamos hoy, no habrá cura mañana. Boletín Informativo GREBO. No 3. Bogotá 2011. [Citado Abril 27 de 2011]. Disponible en <http://www.grebo.org/Boletines/Boletin%20Informativo%20No%20S1.pdf>

## EFFECTO DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA MEMORIA

SAMUEL VEGA<sup>1</sup>, HEBERT BERNAL<sup>2</sup>, DIEGO NIVIA<sup>2</sup>, RUBÉN VELANDIA<sup>2</sup>,  
JHONNATAN SAAVEDRA<sup>2</sup>, MARÍA ESPERANZA AVELLA VARGAS<sup>3</sup>

### Resumen

A través de la historia de la medicina se han encontrado diferentes alternativas con el fin de curar las dolencias no solo físicas sino mentales de los seres humanos. Para estas últimas, actualmente se destaca el uso generalizado de las benzodiazepinas, sin tener en cuenta a que costo estos fármacos llevan a cabo su tarea. En este artículo se hace una revisión de los efectos directos de las benzodiazepinas sobre la memoria y el aprendizaje con base en artículos científicos de tipo experimental y estudios comparativos. Se desea concientizar al lector sobre estos efectos adversos de las benzodiazepinas para que sean considerados en el momento de prescribirlos.

**Palabras Claves:** Benzodiazepinas, Memoria de Trabajo, Memoria Episódica, Aprendizaje, Etapas del Sueño.

## EFFECTS OF BENZODIAZEPINES ON MEMORY

### Abstract

Through the history of medicine there has been found different ways to find the cure for physical and mental illness of human beings. For the last ones, it is highlighted the massive use of benzodiazepines, without having in mind how dangerous they could be. In this article we present a review about the direct effects of benzodiazepines in the memory and learning process, based on experimental studies and comparative scientific articles. We expect the reader to be aware of these side effects of benzodiazepines and consider their relevance for prescription.

**Keywords:** Benzodiazepines, Working Memory, Episodic Memory, Learning, Sleep Stages.

---

<sup>1</sup> Estudiante VI Semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Estudiantes VII Semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> Docente de Farmacología, MD, MsC Farmacología, DrSc Farmacéuticas (C), Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.  
Correspondencia: u0401308@unimilitar.edu.co

## Introducción

Las benzodiazepinas son un grupo farmacológico que produce enlentecimiento de las funciones nerviosas, debido a que ejercen una acción depresora selectiva del SNC interactuando con receptores específicos asociados con el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), potente neurotransmisor inhibitorio. En general, las benzodiazepinas tienen múltiples efectos terapéuticos dependiendo de la dosis, como por ejemplo, a dosis bajas generan un estado de sedación y de ansiolisis, mientras que a dosis altas generan estados de hipnosis. Además, estos medicamentos son utilizados en el estatus epiléptico como medicamento de primera línea gracias a sus propiedades farmacocinéticas.

Aunque estos fármacos tienen un mismo mecanismo de acción, su uso terapéutico depende de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada molécula, debido a esto las benzodiazepinas se utilizan principalmente en 3 áreas que son la neurología, psiquiatría y la anestesiología.

Actualmente, las benzodiazepinas se clasifican en tres grupos de acuerdo a su vida media:

- **Acción Ultracorta:** Su vida media es menor de 6 horas y se encuentran el Triazolam y el Midazolam.
- **Acción Corta e Intermedia:** Su vida media es de 4-16 horas y se encuentran el Lorazepam y Bromazepam.
- **Acción Prolongada:** Su vida media es mayor de 16 horas y se encuentra el Diazepam.

Asimismo, estos medicamentos son utilizados con fines delictivos, gracias a sus efectos hipnótico y amnésico. Esta situación condujo al reemplazo de ciertas sustancias psicoactivas que eran utilizadas para tales fines, como por ejemplo la escopolamina (1).

### Farmacodinamia de las Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son moduladores alostéricos que se unen a la subunidad  $\alpha$  y  $\gamma$  del Receptor GABA<sub>A</sub> confiriéndole una mayor afinidad por el GABA, aumentando sus efectos inhibitorios sobre las neuronas postsinápticas, como consecuencia de una hiperpolarización de la membrana producto de la apertura del canal de Cl<sup>-</sup> el transporte de este anión al interior de la célula (2,3).

La interacción de las Benzodiazepinas con los diferentes tipos de la subunidad  $\alpha$  del Receptor GABA<sub>A</sub> ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$ ,  $\alpha_5$  y  $\alpha_6$ ) generan diversos efectos. Por ejemplo, la subunidad  $\alpha_1$  genera sedación y amnesia anterógrada; la subunidad  $\alpha_2/3$  tienen efectos ansiolíticos; las subunidades  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_5$  ejercen efectos anticonvulsivos; las subunidades  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$  tienen acción miorelajantes. Sin embargo, la inhibición de la subunidad  $\alpha_5$  posee efectos benéficos sobre la memoria ya que esta subunidad está relacionada con la memoria espacial y temporal (4,5). La preferencia de las benzodiazepinas por la unión a las subunidades  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  y  $\alpha_5$ , se debe a que estas poseen un residuo de histidina generando afinidad con ellas. En cambio, las subunidades  $\alpha_4$  y  $\alpha_6$  poseen la arginina como residuo evitando la afinidad y los efectos de dichos fármacos (6).

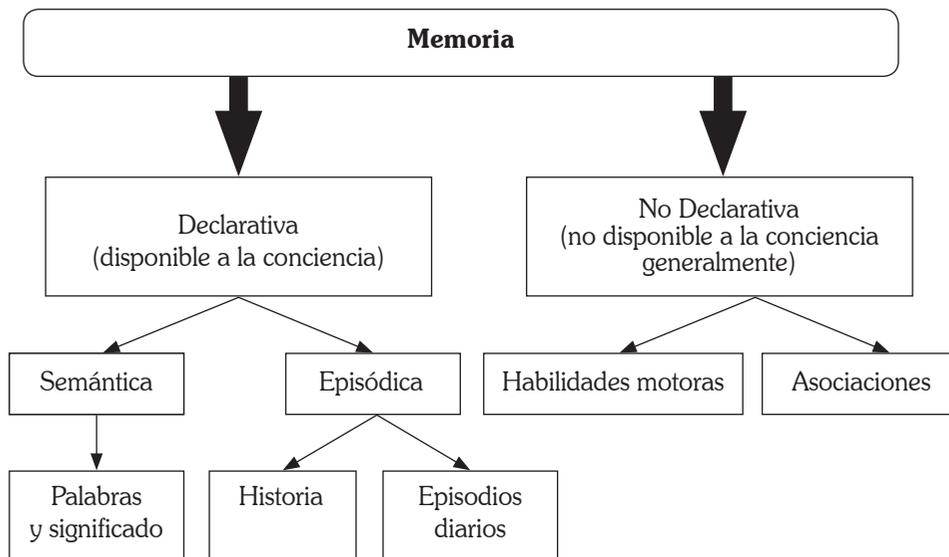
### Memoria y Factores Influyentes

Uno de los procesos más fascinantes en la neurología es la memoria la cual no es otra cosa sino la codificación, el almacenamiento y recuperación de la información aprendida (7). A la memoria le atribuyen tres estadios: adquisición o aprendizaje, consolidación o almacenamiento y recuperación, siendo el segundo el más afectado por el uso de las benzodiazepinas (8). Para entender como las benzodiazepinas modifican este proceso, es necesario entender los conceptos de memoria cualitativa y memoria temporal (7-11) (figura 1, figura 2).

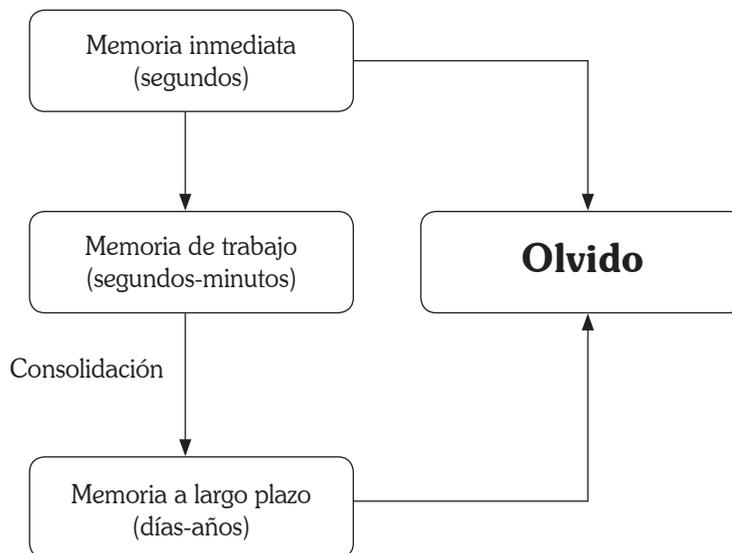
### Anatomía de la Memoria

En la actualidad se tiene al hipocampo como la principal estructura relacionada con los procesos de memoria, mayoritariamente en lo relacionado con la memoria declarativa y memoria espacial, ya que se ha visto una mejor orientación con la ubicación de objetos, en personas con un aumento del volumen del hipocampo anterior (12). Por otro lado, la formación de la memoria declarativa se localiza principalmente en la zona diencefálica y en el hipocampo, evidenciado mediante estudios de imagen funcional (13-16).

En cambio estructuras como los ganglios basales y el cerebelo se encuentran más relacionados con la memoria no declarativas (7, 17,18). De otra forma, los lóbulos temporales superior, estructura fundamental en la cognición y en el recuerdo de nombres (19,20), medial, estudios con neuroimagen funcional han sugerido su participación en procesos cognitivos como el lenguaje, el procesamiento de la memoria semántica y la integración sensorial multimodal (21). Además, pacientes con



**Figura 1.** Categoría cualitativa de la memoria. Modificado de: Purves D., Agustine G., Fitzpatrick D., Hall W., et al. Neurociencia, 3ra edición. Madrid - España. Médica Panamericana, 2007:812.



**Figura 2.** Categoría Temporal de la Memoria. Tomado de: Purves D, Agustine G, Fitzpatrick D, Hall W, et al. Neurociencia. 3ra edición. Madrid-España. Médica Panamericana; 2007:814.

daños en esta área presentan discapacidad para predecir eventos o recordar sucesos (9).

### **Alteración de los Sistemas de Memoria por las Benzodiazepinas**

#### *Deterioro de memoria en general*

El riesgo y el consumo de las benzodiazepinas aumenta con la edad, particularmente después de los 45 años, el sexo donde son más utilizados por las mujeres e individuos con un bajo nivel de educación, asociado al padecimiento de síntomas depresivos y enfermedades cardiovasculares como la hipertensión o la hipercolesterolemia (22). En 1987, 2010 y 2012 se realizaron estudios clínicos con el fin de evaluar los efectos adversos de las benzodiazepinas especialmente aquellos relacionados con la memoria, respectivamente en cada estudio participaron 39 voluntarios con un desorden de ansiedad de moderada a severa intensidad y con una edad promedio de 34.3 años, 12 voluntarios masculinos sanos con una edad promedio de 39 años, y 1,793 adultos holandeses voluntarios con un rango de edad de 55-64 años. En estos estudios se concluyó que este grupo farmacológico compromete la memoria a largo plazo, al generar amnesia anterógrada y somnolencia, perjudica el rendimiento en las pruebas psicomotoras, potencia los efectos que deterioran el comportamiento, potencian las drogas depresoras, reduce la atención, el estado de alerta y la velocidad mental, e incluso compromete la consolidación de la memoria dependiente al sueño al activar de forma selectiva la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub> (23-25).

Según el estudio "Three-city" realizado en el 2012, concluyó que el uso prolongado de benzodiazepinas presenta dos etapas. La primera tiene que ver con un aumento en el rendimiento cognitivo en general, que dura alrededor de 2 años. Luego de este tiempo el uso de estos fármacos está asociado con una disminución acelerada de los procesos mentales superiores; esta tasa de deterioro es mayor con la edad del paciente que ingiere los fármacos. Dicho daño puede resultar en el fin de las "reservas mentales" del paciente, precipitándole a una demencia, incluso luego de que las funciones sean afectadas y se retire el fármaco, la recuperación de estas puede ser incompleta ya que puede quedar un daño latente en el cerebro del sujeto afectado (22).

#### *Deterioro de Memoria Explícita o Declarativa*

Se han evidenciado, mediante estudios clínicos, que tanto la memoria semántica como la episódica se en-

cuentran comprometidas según el tipo de medicamento administrado. Otra sustancia extraordinariamente común en la vida diaria que afecta este tipo memoria es el alcohol y su daño se evidencia especialmente en casos de consumo crónico, o el denominado síndrome de Korsakoff (26). El consumo de alcohol produce un deterioro "similar al deterioro diencefálico", reflejado en un aumento de la interferencia proactiva, (es decir una disminución progresiva del rendimiento mental), que progresa día a día. Por el contrario la administración de benzodiazepinas no refleja este daño, por ende no revelan el aumento en la interferencia proactiva (27).

En el año 2010 se realizó un estudio con el objetivo de estudiar los diferentes perfiles de deterioro de las benzodiazepinas y del alcohol donde participaron 20 voluntarios, 12 mujeres y 8 hombres, con un rango de 21-50 años de edad, con un buen estado de salud, sin contraindicaciones para medicamentos sedativos y sin antecedentes de abuso de alcohol ni de drogas psicoactivas. Donde se observó que la administración de dosis altas de Triazolam afecta la memoria episódica más no la semántica, (Kleykamp- Griffiths 2010) (11).

#### *Deterioro de Memoria Implícita o No Declarativa*

Este tipo de memoria generalmente no se ve afectada tras la administración de las benzodiazepinas; sin embargo, hay evidencia en que el uso tanto del Midazolam y del Diazepam generan una disminución de los resultados de pruebas que consisten en obtener una respuesta más rápida frente a estímulos presentados con posterioridad, o la ausencia de este, en la exposición a determinados estímulos (28,29).

En el 2010 se realizó un estudio con 12 voluntarios masculinos con una edad entre 22-38 años de procedencia asiática, donde se les realizó diferentes estímulos auditivos de palabras en chino, antes y después de la administración del Midazolam, y un BOLD-fMRI (neuroimagen por resonancia magnética) durante el experimento; se observó que durante la anestesia leve (OAA/S de 3 puntos) no hubo evidencia de la memoria explícita al estar inhibida la activación del hipocampo, pero los giros temporales superior, medio, transverso y fusiforme se encontraban activados, mientras que en la anestesia profunda (OAA/S de 1 punto) el giro temporal superior se inhibió haciendo referencia que la formación de la memoria ya no era estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ). Este estudio considera que los giros temporales anteriormente dichos, pueden estar relacionados con la memoria implícita (16).

Este deterioro característico se debe a la presencia de diversos “almacenamientos” de esta memoria, en diferentes sistemas neuronales de las estructuras corticales posteriores cuyos receptores GABA<sub>A</sub> son menos afines a las benzodiazepinas. Esto es evidente con el uso de neuroimágenes por resonancia magnética donde en diferentes estados de anestesia, ciertas estructuras como el hipocampo (memoria declarativa) se encuentran inhibidas a comparación de los giros temporales superior, medio, transverso y fusiforme que se encuentran activados (16,30).

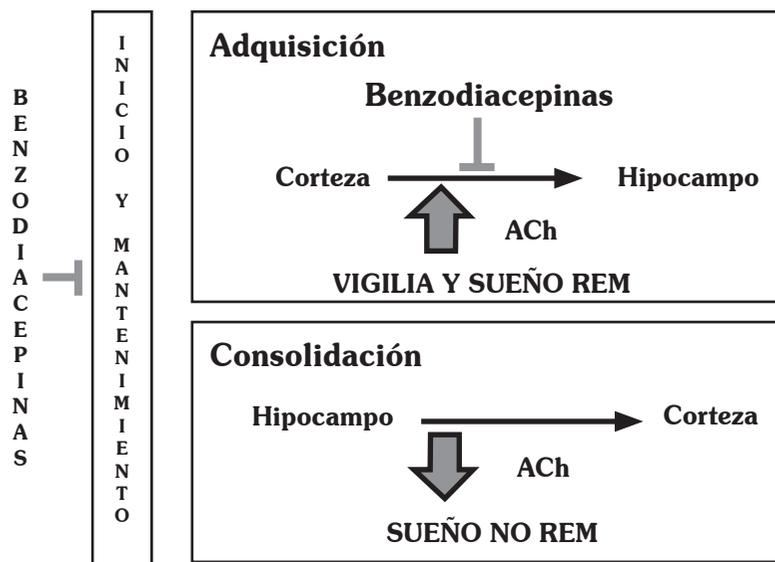
### Trastornos del Sueño y de la Memoria

Aunque a lo largo de los años no se ha establecido concretamente cual es la verdadera función fisiológica del sueño y de la necesidad de dormir, se ha demostrado que una de las funciones principales del sueño, en el ser humano, es la consolidación de la memoria, la cual se ve afectada en los pacientes formulados con fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas.

En el sueño se reconocen dos fases importantes, las cuales se relacionan con distintos tipos de memorias. El sueño conocido como NO REM o de ondas lentas es un sueño profundo que ocurre durante la primera parte de la noche y tiene un papel en la consolidación o el fortalecimiento de la memoria relativa al conocimiento. Por otra

parte, el sueño conocido como REM o de movimientos oculares rápidos y durante el cual se producen los sueños, está implicado en memorias relativas a las habilidades y en procesos de reorganización de la memoria, por lo que es importante para los procesos de aprendizaje y otras funciones como la regulación de la temperatura corporal (31,32).

Además de las variaciones de actividad cerebral relacionada con la memoria, en cada una de las fases del sueño existe también un patrón de composición química diferente en el cerebro. Se ha demostrado que durante la vigilia y la fase REM del sueño los niveles de acetilcolina se encuentran elevados, mientras que en la fase NO REM se encuentran en su nivel mínimo. Esta diferencia en la composición química de cada una de las fases REM y NO REM resulta ser muy importante para comprender el proceso por el cual se llevan a cabo las alteraciones de la memoria junto con las alteraciones del sueño, debido a que la baja actividad colinérgica está asociada con la pérdida de la memoria; ya que la formación de la memoria a largo plazo, implica la comunicación bidireccional entre la corteza cerebral y el hipocampo, la cual depende de la acetilcolina. Durante la vigilia se produce la fase de adquisición de la nueva información, la cual depende de la transferencia de la información desde la corteza al hipocampo para su posterior procesamiento y almacenamiento en la corteza temporal; esta transfe-



**Figura 3.** Perturbación de los Procesos de Almacenamiento de la Memoria generado por las Benzodiazepinas. Las benzodiazepinas disminuyen de forma directa la actividad colinérgica, perjudicando tanto la inducción como el mantenimiento del sueño y los procesos cognitivos como la adquisición de nuevos conocimientos. Esquema desarrollado por los autores.

rencia de información desde la corteza al hipocampo, requiere de niveles elevados de acetilcolina los cuales suceden durante la vigilia y el sueño REM. Durante el sueño la información procesada en el hipocampo vuelve a ser enviada a la corteza para su almacenamiento a largo plazo, sin embargo, este proceso al contrario que el anterior es bloqueado por altos niveles de acetilcolina, por esta razón la transferencia de información desde el hipocampo a la corteza sólo ocurre cuando los niveles de acetilcolina están en su mínimo nivel, es decir en la fase no REM (32-34) (figura 3).

En el año 1979 se realizó un estudio con el objetivo de evaluar los efectos de la administración de ansiolíticos específicamente benzodiazepinas como el Temazepam y Flurazepam y barbitúricos como la Quinalbarbitona actualmente conocida como Secobarbital, en el que participaron 14 voluntarios varones entre los 21-35 años de edad que no presentaban ningún problema del sueño, se concluyó que estos medicamentos afectan tanto la inducción como el mantenimiento del sueño y por lo tanto los procesos cognitivos, la adquisición de nuevos conocimientos y la consolidación de la memoria. Entre estos tres ansiolíticos el Temazepam es el que produce menos efectos residuales relacionados con la memoria, debido a que tanto la Quinalbarbitona como el Flurazepam suprimen la fase REM del sueño (donde normalmente se encuentran elevados los niveles de acetilcolina que son necesarios para la transferencia de información desde la corteza al hipocampo) y demuestran mayor efectos adversos cognitivos y psicomotrices (35).

## Conclusiones

El objetivo de este artículo es relacionar el uso de las benzodiazepinas, tanto a largo como a corto plazo, con las diferentes formas en que compromete la memoria.

Las benzodiazepinas que son utilizadas de forma crónica pueden generar un efecto nocivo sobre la memoria episódica, al ejercer una “desactivación significativa” de varias regiones de la corteza cerebral relacionadas con este proceso. Además, estos medicamentos no poseen un efecto negativo sobre la memoria semántica a excepción del Lorazepam donde la persona es más susceptible a presentar anomias e ilusiones semánticas. Así mismo, se ha evidenciado un compromiso de la memoria implícita especialmente con dos medicamentos, Midazolam y Diazepam, que son utilizados, para inducir un estado de anestesia profunda donde son administrados a grandes dosis.

Además, estos medicamentos pueden interferir con las dos fases del sueño, comprometiéndolo significativamente la memoria como consecuencia de la falta de consolidación de la información y la alteración de las concentraciones de acetilcolina en el hipocampo y la corteza cerebral durante el sueño que son parte fundamental para la formación de memoria a largo plazo a partir de la memoria a corto plazo.

Por lo tanto, el uso de las benzodiazepinas de forma crónica se ha asociado al deterioro a largo plazo de la memoria debido a la alteración del sueño y de las diferentes estructuras neuronales. Así mismo, el uso de estos medicamentos a corto tiempo para procedimientos quirúrgicos, puede comprometer la memoria a largo plazo. Para la prescripción de estos medicamentos, se recomienda tener en cuenta el tiempo y la dosis de administración, junto con los diferentes efectos adversos que tienen sobre los individuos, especialmente en la población de mayor edad donde pueden agravar ciertas enfermedades neurológicas.

## Referencias

1. Uribe M, Moreno C, Zamora A, Acosta P. Perfil epidemiológico de la intoxicación con burundanga en la clínica Uribe Cualla S.A. de Bogotá, D.C. *Acta Neurol Colomb*. 2005; Vol.25:198
2. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: Novel therapeutic potential of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 10(9):685-697
3. Sigel E, Steinmann M. Structure, Function and Modulation of GABA<sub>A</sub> receptors. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012:1-3
4. Madiedo C, Perea D. Avances en las bases moleculares de la anestesiología. *Rev. Col. Anest*. 2009; 37(2):141-151
5. Ashton H DM. Capítulo I - Las Benzodiazepinas: Como Actúan En El Organismo. Las Benzodiazepinas: Cuál es su mecanismo de acción y como suspender la ingestión. Publicado en: <http://www.benzo.org.uk/espman/bzcha01.htm>
6. Smith K, Engin E, Meloni E, Rudolph U. Benzodiazepine-induced anxiolysis and reduction of conditioned fear are mediated by distinct GABA<sub>A</sub> receptor subtypes in mice. *Neuropharmacology*. 2012; 63:250-258
7. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, et al. *Neurociencia*. 3ra edición. Madrid-España. Medica Panamericana; 2007
8. Savić MM, Obradović DI, Ugresić ND, Bokonić DR. Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural plasticity [Internet]*. 2005 Jan;12(4):289-98.
9. Greenberg D, Verfaellie M. Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16(5):748-753
10. Ballesteros Sm Reales J, Manga D. Memoria Implícita Y Memoria Explícita Intramodal E Intermodal: Influencia De Las Modalidades Elegidas Y Del Tipo De Estímulos. 1999;11:831-51.
11. Kleykamp B, Griffiths R, Mintzer M. Dose effects of triazolam and alcohol on cognitive performance in healthy volunteers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010; 18(1):1-16
12. Erickson K, Voss M, Prakash R, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. 2001; 108(7):3017-3022

13. Holz J, Piosczyk H, Landmann N, Feige B, Spiegelhalter K, Riemann D, et al. Te Timing of Learning before Night-Time Sleep Differentially Affects Declarative and Procedural Long-Term Memory Consolidation in Adolescents. *PLoS ONE*. 2012; 7(7):1-10
14. Trudeau K, Bunney W. Sleep Improves Memory: The Effect of Sleep on Long Term Memory in Early Adolescence. *PLoS ONE*. 2012; 7(8): 1-4
15. Carrillo P. Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. 2010;33(1):85-93.
16. Tian S, Zou L, Quan X, Zhang Y, Xue F, Ye T. Effect of midazolam on memory: a study of process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging. *Anaesthesia*. 2010; 65:586-594
17. Park H, Quinlan J, Thornton E, Reder L. The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia. *PNAS*. 2004; 101(51): 17879-17883
18. Johnson A, Varberg Z, Benhardus J, Maahs A, Schrater P. The hippocampus and exploration: dynamically evolving behavior and neural representations *Front. Hum. Neurosci*. 2012; 6:216.
19. Reale R, Calvert G, Thesen T, Jenison R, Kawasaki H, Oya H, et al. Auditory-Visual Processing Represented in the Human Superior Temporal Gyrus. *Neuroscience*. 2007; 145:162-184
20. Yagishita S, Watanabe T, Asari T, Ito H, Kato M, Ikehira H, et al. Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study. *Neuro Image*. 2008; 41:1142-1153
21. Mesulam M. From sensation to cognition. *Brain*. 1998; 121:1013-1052
22. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: Results from the Three-city study. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.05.004>
23. Lucki I, Rickels K, Giesecke A, Geller A. Differential effects of the anxiolytic drugs, diazepam and buspirone, on memory function. *Br. J. clin. Pharmacol*. 1987; 23:207-211
24. Sonnenberg C, Bierman E, Deeg D, Comijs H, Van Tilburg W, Beekman A. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2012; 47:293-301.
25. Morgan PT, Kehne JH, Sprenger KJ, Malison RT. Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in humans. *Journal of Sleep Research*. 2010; 19:157-164
26. Kessels R, Kopelman M. Context memory in Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol rev*. 2012; 22:117-131
27. Borde N, Beracochea DJ. Effects of diazepam or chronic alcohol treatment on spatial reversal learning in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1999 Apr;62(4):719-25.
28. Westmoreland C, Sebel P, Eugene W, Goldsman W. Indirect Memory during Anesthesia The Effect of Midazolam. 1993; 78:237-241.
29. Shanks D, Channon S, Wilkinson L, Curran H. Disruption of Sequential Priming in Organic and Pharmacological Amnesia: A Role for the Medial Temporal Lobes in Implicit Contextual Learning. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:1768-1776
30. Ghoneim M, Block R, Ping S, El-Zahaby H, Hinrichs J. The Interactions of Midazolam and Flumazenil on Human Memory and Cognition. 1993. p. 1183-92.
31. Wierzynski C, Lubenov E, Gu M, Siapas A. State-Dependent Spike-Timing Relationships between Hippocampal and Prefrontal Circuits during Sleep. *Neuron*. 2009; 61:587-596
32. Buzsáki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of sleep research*. 1998 Jan;7 Suppl 1:17-23.
33. Gals S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *PNAS*. 2004; 101(7): 2140-2144
34. Mölle M, Born J. Hippocampus Whispering in Deep Sleep to Prefrontal Cortex-For Good Memories?. *Neuron*. 2009; 61:496-498
35. Roth T, Piccione P, Salis P, Kramer M, Kaffeman M. Effects of Temazepam, Flurazepam and Quinalbarbitone on Sleep: Psychomotor and Cognitive Function. *Br. J. clin. Pharmacol*. 1979; 8(1):47-54

## ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

DIVAHIA GARCÍA M.<sup>1</sup>, ANGÉLICA M. PINZÓN B.<sup>1</sup>, JORGE LUQUE MD<sup>2</sup>

### Resumen

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de las neuronas motoras, superior e inferior, caracterizada por parálisis muscular progresiva; la afección es a nivel de corteza cerebral, vías corticobulbares, o médula espinal; conocida como una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de la edad adulta, con predominio en hombres, se estima que la prevalencia se encuentra entre 3 a 5 por 100.000 habitantes y tiene una edad media de inicio de  $65 \pm 10$  años. La causa de ELA no es conocida sin embargo algunos factores de riesgo genéticos han sido identificados, la mutación en el gen SOD1 y otros genes, como TARDBP o TDP-43, y OPTN. Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales, con una compleja interacción entre vías genéticas y moleculares. En cuanto a su diagnóstico es importante tener en cuenta que es esencialmente clínico, el síntoma cardinal es la debilidad muscular progresiva acompañado de disminución de la fuerza, masa muscular, fasciculaciones y síntomas bulbares. La supervivencia en la mayor parte de los casos es de tres a cinco años, aunque puede variar de uno hasta 20 años. El manejo de ELA es de soporte paliativo y multidisciplinario; sólo el Riluzol ha mostrado extender la vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedades Neurodegenerativas, Neuronas Motoras, Debilidad Muscular

## AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: LITERATURE REVIEW

### Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of motor neurons, upper and lower, it characterized for progressive muscular paralysis, the condition is found in the cerebral cortex, corticobulbar tracts or spinal cord, known as one of the most common neurodegenerative diseases of adulthood, with a predominance in men. Is estimated that the prevalence is between 3-5 per 100,000 and has an onset's age of  $65 \pm 10$  years. The cause of ALS is unknown, but some risk genetic factors have been identified, such as the mutation in the SOD1 gen, other genes, like TARDBP or TDP-43 and OPTN. The pathophysiological mechanisms are multifactorial, with a complex interaction between genetic and molecular pathways. In their diagnosis is important to note that its essentially clinical, the cardinal symptom is progressive muscle weakness with decrease in strength, muscle mass, fasciculations and bulbar symptoms. Survival in most cases is three to five years, but it may vary from one to 20 years. The management of ALS is palliative support and multidisciplinary. Riluzole has shown only drug that extends the patient's life.

**Key words:** Amyotrophic Lateral Sclerosis; Neurodegenerative Disease, Motor Neurones, Muscle Weakness

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

<sup>2</sup> Médico especialista en Neurocirugía, Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia  
Correspondencia: Divahia García Martin [divita02\\_04@hotmail.com](mailto:divita02_04@hotmail.com), Dirección postal: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00.

## Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno progresivo que involucra la degeneración del sistema motor en todos sus niveles, desde la corteza hasta el asta anterior de la médula espinal (1). Su etiología es aún desconocida y su inicio es tan sutil que a menudo se pasan por alto los síntomas. Sin embargo su diagnóstico es fundamentalmente clínico pues en la actualidad carece de un marcador biológico específico neurofisiológico o imagenológico (2). La progresión de la enfermedad es irregular, normalmente llega a afectar toda la musculatura corporal en un periodo de 3 a 5 años, hasta que finalmente afecta la musculatura respiratoria que conlleva a la muerte del paciente (3).

Aunque hoy en día no existe un tratamiento farmacológico que demuestre la detención de la progresión de la enfermedad, la FDA (Food and Drug Administration) tiene aprobado el Riluzol, el cual aumenta levemente la supervivencia de estos pacientes (4). En la actualidad el tratamiento se enfoca en un cuidado paliativo y sintomático de manera multidisciplinaria (5).

Con esta revisión bibliográfica, se pretende mostrar la importancia de esta patología, ya que pese a ser una de las patologías neurodegenerativas más comunes, recibe una escasa asistencia sanitaria. Aunque es cierto que en la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la enfermedad, se debe procurar realizar un diagnóstico temprano y adquirir una actitud terapéutica activa que pueda mantener en lo posible la calidad de vida del paciente con ELA y aumentar su pronóstico de vida.

## Definición

La esclerosis lateral amiotrófica también conocida como enfermedad de la motoneurona, enfermedad de Charcot y enfermedad de Lou Gehrig (4). Es una enfermedad neurodegenerativa de las neuronas motoras, superior e inferior, caracterizada por la parálisis muscular progresiva (4). Amiotrófica, hace referencia a la atrofia de las fibras musculares, las cuales son denervadas por la degeneración de las células de las astas anteriores de la médula espinal, que lleva a debilidad muscular y fasciculaciones visibles (6). Esclerosis lateral hace referencia al endurecimiento del tracto corticoespinal anterior y lateral, y la degeneración de las motoneuronas de estas áreas, las cuales son reemplazadas por gliosis, que se refiere a la acumulación local de células gliales, en especial astrocitos, secundario a una lesión cerebral (6). Existen enfermedades que afectan primariamente un subgrupo

de neuronas, pero ELA, afecta ambos subgrupos, la motoneurona inferior y la motoneurona superior (4).

Los términos inicio bulbar e inicio espinal, teniendo en cuenta la presentación clínica inicial han sido reemplazados por los términos parálisis bulbar progresiva y esclerosis lateral amiotrófica de Charcot (6).

## Epidemiología

La esclerosis lateral amiotrófica es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en la edad adulta, con predominio en hombres de 1.5 a 2.5 mayor que en mujeres. Su incidencia aproximada es de 2.2 a 2.8 por 100.000 habitantes/año (7). Aunque ha venido en aumento debido a mayor conocimiento de la enfermedad. Se estima que la prevalencia se encuentra entre 3 a 5 por 100.000 habitantes (6).

Tiene una edad media de inicio de  $65 \pm 10$  años, los hombres tienden a tener una edad de inicio ligeramente más temprana que las mujeres (65 y 67 años de edad, respectivamente) (7). Aunque se han reportado casos juveniles que tienen inicio de los síntomas entre la primera y segunda década de la vida (7).

Aproximadamente el 5 – 10% de los individuos diagnosticados con ELA poseen una historia familiar de la enfermedad, mientras que el 90 – 95% restante no posee antecedentes familiares y son consideradas como ELA esporádica (9).

Actualmente se discute la presencia de factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad. Se ha encontrado una fuerte asociación epidemiológica con el consumo prolongado de cigarrillo en estos pacientes (10), exposición a metales pesados, entre otros, sin embargo permanecen controversiales (11).

## Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales, con una compleja interacción entre vías genéticas y moleculares (12).

La vía molecular que causa la degeneración motoneuronal no es del todo conocida, pero se sabe que es la interacción de múltiples mecanismos de la patogénesis celular. Que incluyen:

1. **Factores genéticos:** El 20% de los casos son autosómico dominante y el 2% son esporádicos.

Asociados a una mutación en el gen de la Copper-Zinc superóxido dismutasa; la mutación causa enfermedad a través de la toxicidad que genera la pérdida de la función antioxidante de la enzima SOD1 (6). Se involucran otros genes; TARDBP o TDP-43, codifica la proteína de unión TAR DNA, FUS, ANG, codifica angiogenina, ribonucleasa, ARNasa A y OPTN codifican optineurina; las proteínas codificadas son multifuncionales participan en la expresión y regulación génica, incluyendo la transcripción, splicing de ARN, transporte y traducción (12).

2. Otra de las condiciones que predisponen a ELA es la excitotoxicidad, este es el término para referirse a la lesión neuronal inducida por el exceso de glutamato que estimula los receptores postsinápticos inotrópicos NMDA (N-metil D aspartato) y AMPA (ácido  $\alpha$ -amino 3-hidroxi-5 metil-4 isoxazelepropionico), esto resulta en un excesivo influjo de calcio generando a su vez anomalías mitocondriales, disfunción de la bomba sodio-potasio ATPasa en las neuronas, llevando a un aumento en el óxido nítrico que conduce a la muerte neuronal. Las células no neuronales, células de la glía, como los astrocitos se han encontrado inclusiones de glutamato y baja regulación de la expresión de GLT-1, transportador de glutamato (4, 6, 12).
3. **Estrés oxidativo:** Se atribuye a la neurodegeneración, la acumulación de especies reactivas de oxígeno que causan muerte celular, y se ha relacionado con la mutación en la enzima SOD1, secundario a la excitotoxicidad generada por el exceso de glutamato (12).
4. **Disfunción mitocondrial:** Se ha descrito niveles elevados de calcio en las mitocondrias de los pacientes con ELA y disminución en los complejos I y IV de la cadena respiratoria, habiendo un defecto en el metabolismo energético (6).
5. **Defectos en el transporte axonal:** Los axones de las neuronas motoras pueden alcanzar un metro de longitud, tienen transporte anterógrado y retrógrado, en el que participa un complejo de proteínas quinasas y dineína dineína respectivamente; el defecto en el transporte axonal es secundario a mutaciones en los genes de estas proteínas. Se ha observado en modelos con ratones, no se ha evidenciado aún en humanos (6).
6. **Agregaciones de neurofilamentos:** Se han encontrado en la mayoría de las inclusiones axonales

en las neuronas motoras; neurofilamentos de proteínas, también inclusiones de cuerpos de cistatina C, transferrina bunitina inmunoreactiva y ubiquitina, las cuales generan anomalías en las células de la corteza motora, tallo cerebral, asta anterior de la médula espinal y tractos corticoespinales lateral y anterior (4, 6).

Teniendo en cuenta los mecanismos anteriormente mencionados, se plantean dos hipótesis:

- a. **Muerte adelante:** Se caracteriza por un desorden de la motoneurona superior, la cual genera conexiones con las neuronas del asta anterior de la médula espinal, generando excitotoxicidad por glutamato, creando una degeneración anterógrada e hiperexcitabilidad cortical (12).
- b. **Muerte atrás:** Explica que ELA, inicia en las células musculares o en la unión neuromuscular, por deficiencia de hormona neurotrópica, liberada por la membrana postsináptica. La lesión es retrógrada a la membrana presináptica (12).

#### Clasificación

1. **ELA Esporádica:** Es la más frecuente, afecta al 90% de las personas. Se caracteriza porque se desconoce la causa de la misma y no hay historia familiar de la enfermedad. Afecta a adultos entre 40 y 70 años, aunque hay numerosos casos descritos de pacientes más jóvenes (13).
2. **ELA Familiar:** Entre un 5 - 10% de todos los casos de ELA son familiares. La mayoría se heredan de forma autosómica dominante. El cuadro clínico es similar al de ELA esporádica, su edad de inicio es sensiblemente inferior. Se han demostrado distintas mutaciones del gen de la enzima superóxido dismutasa Zn/ Cu (SOD-1) que se localiza en el cromosoma 21 asociado en esta enfermedad, aunque se han encontrado otras mutaciones en distintos genes (14).

#### Diagnóstico

Es esencialmente clínico, no existe una prueba específica. Sin embargo se requiere evidencia de degeneración de motoneurona superior e inferior a nivel clínico, electrofisiológico y exámenes neuropatológicos, igual que descartar otros procesos patológicos, que generalmente son potencialmente tratables (15).

### *Manifestaciones Clínicas*

Se presenta como una combinación de signos y síntomas de motoneurona superior e inferior, que implican inicialmente cualquier segmento del neuroaxis (craNeal, cervical, torácica o lumbosacra) y luego se extienden progresivamente a las zonas contiguas, sin intervalos de remisión o estabilización (6).

Su presentación clínica puede ser muy variable. El síntoma cardinal es la debilidad muscular progresiva que en estadios iniciales, en un 70% de los casos suele ser asimétrica o unilateral, con predominio de extremidades. Se manifiesta como caída de objetos y dificultad para realizar movimientos o tareas motoras finas en una o ambas manos y pie caído (4).

Si su inicio es al nivel de músculos bulbares (30%), el segmento afectado siguiente será cervical (4). Sólo el 1 al 3% de los pacientes debutan con compromiso de músculos respiratorios (6).

El intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas que afectan a un segmento del neuroeje y la progresión a la siguiente es variable. Generalmente pueden pasar meses para ver la progresión de la enfermedad. Un ítem muy importante es que no afecta las funciones mentales superiores en la mayoría de los casos. No se presentan síntomas oculares, al igual que no se ve afectada la sensibilidad o funciones vesicales e intestinales (16).

A medida que evoluciona, disminuye la fuerza y masa muscular (2). Se generan espasmos musculares al realizar movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana. Posteriormente se asocia rigidez, mala coordinación y problemas del equilibrio, junto con manifestaciones extrapiramidales como espasticidad de extremidades inferiores principalmente (5).

Ulteriormente la enfermedad se acompaña de síntomas bulbares caracterizados por disfagia, disartria, sialorrea, reflujo nasal de líquidos, atrofia lingual con fasciculaciones, razón por la cual se genera una gran dificultad en la formación del bolo alimenticio e ingesta de líquidos lo que implica que el paciente curse con desnutrición (15).

Por último se genera una afectación de la musculatura respiratoria por fatiga del diafragma y músculos intercostales, por lo cual paciente es más propenso al desarrollo de infecciones pulmonares y la falla respiratoria (2).

### *Examen Físico*

Entre los hallazgos físicos se encuentra debilidad muscular distal y amiotrofias, generalmente asimétricas y muy marcadas en la eminencia tenar e hipotenar y los antebrazos, siendo muy característico la pérdida precoz de los músculos interóseos, que posteriormente se extenderán a los extensores del antebrazo. A nivel de miembro inferior se encuentra afección de los cuádriceps (15).

Se evidencian fasciculaciones difusas, incluyendo las del músculo lingual y atrofia muscular como parte de los signos clínicos de trastorno de motoneurona inferior.

Los signos clínicos de trastorno de motoneurona superior son: Hiperreflexia, clonus, signo de babinski positivo, signo de Hoffman positivo, signo de los aductores cruzados positivo y reflejo del masetero presente (2).

En cuanto al compromiso bulbar se evidencia precozmente en la lengua y el velo del paladar, generando paresia de la deglución, disartria e hipofonía (2).

### *Pruebas Diagnósticas*

La razón para efectuar estudios diagnósticos adicionales es excluir diagnósticos diferenciales que pueden simular ELA. Entre las pruebas utilizadas, se encuentran neuroimágenes, estudios electrodiagnósticos, pruebas genéticas y estudios neuropatológicos (17).

La neuroimagen de columna cervical, torácica y lumbar está indicada en pacientes que se presentan sin anomalías bulbares, mientras que pacientes con debut de síntomas bulbares requerirán imágenes cerebrales (17). En el momento no existen hallazgos patognomónicos de la enfermedad, sin embargo se han descrito hiperintensidades del tracto corticoespinal (CST) en el cerebro o en ocasiones en la médula espinal, además de atrofia de la circunvolución precentral o hipointensidad en el giro precentral en la resonancia magnética (18).

Los estudios electrodiagnósticos son confirmatorios más no diagnósticos y deben ser interpretados en el contexto de un síndrome clínico. La neuroconducción se utiliza para evaluar la posibilidad de lesiones de nervio periférico que puedan estar imitando la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de disminución severa de la velocidad de conducción motora o bloqueo de la conducción en nervios motores indica la presencia de una etiología alternativa (6).

En cuanto a la electromiografía se lleva a cabo para detectar la presencia de compromiso de motoneurona inferior en las extremidades clínicamente inafectadas en pacientes con limitación clínica en solo 1 o 2 extremidades. Los signos activos de denervación generalizada son fibrilaciones y ondas agudas positivas y los signos crónicos son unidades motoras neuropáticas, disminución del patrón de interferencia (12). La biopsia muscular se utiliza para excluir miopatía (6).

Los criterios diagnósticos se basan en:

El Escorial de 1990 de la Federación Mundial de Neurología Brooks B. 2000 (6)
<p><b>A. La presencia de:</b></p> <p><b>(A:1)</b> Evidencia de degeneración del tipo de neurona motora inferior, por examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico.  <b>(A:2)</b> Evidencia de degeneración de neurona motora superior por examen clínico.  <b>(A:3)</b> Extendimiento progresivo de los síntomas o signos dentro de una región o de otras regiones, determinados por medio de la historia clínica o exploración física.</p> <p><b>B. La ausencia de:</b></p> <p><b>(B:1)</b> Evidencia electrofisiológica o patológica de otra enfermedad o proceso que pueda explicar los signos de degeneración de neurona motora superior o inferior.  <b>(B:2)</b> Evidencia de neuroimagen de otro proceso o enfermedad, que pueda explicar los signos clínicos y electrofisiológicos explicados</p>
<p><b>1. ELA Definitiva</b> Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en 3 regiones.*</p> <p><b>2. ELA probable</b> Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en al menos 2 regiones, con los signos de NMS predominando sobre los de NMI.</p> <p><b>3. ELA posible</b> Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en una región; o los signos de NMS están solamente presentes en una región, y los signos de NMI están definidos por criterios de EMG en al menos 2 extremidades; con la apropiada aplicación de protocolos de neuroimagen y laboratorio para excluir otras causas.</p> <p><b>4. Sospecha de ELA</b> Signos puros de NMI en 2 ó 3 regiones (p. Ej., atrofia muscular progresiva y otros síndromes motores).</p>
<p>* Región: bulbo raquídeo, médula cervical, médula dorsal, médula lumbosacra. NMS: neurona motora superior. NMI: neurona motora inferior. EMG: electromiografía.</p>

## Tratamiento

Hasta el momento la Esclerosis Lateral Amiotrófica permanece siendo incurable, su tratamiento se realiza de manera multidisciplinaria enfocado en el manejo sintomático del paciente. El único tratamiento farmacológico establecido y aprobado por la FDA desde 1995 es el RILUZOLE, un compuesto farmacológico perteneciente a la familia de los benzotiazoles. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica multimodal presináptica al inactivar los canales de sodio voltaje dependientes en terminaciones y cuerpos neuronales, y post- sináptica al bloquear los receptores de aminoácidos excitatorios en los cuerpos celulares (18).

Su indicación clínica (Evidencia IA) se basa en la prolongación de la supervivencia de 2 a 3 meses en pacientes con ELA definitiva, síntomas presentes por menos de cinco años, capacidad vital forzada >60% y pacientes sin traqueostomía (19). Sin embargo, su uso parece ser más eficaz en el comienzo más temprano y de menor severidad (20). No se ha encontrado notable mejoría de supervivencia en pacientes con síntomas presentes por más de cinco años, capacidad vital forzada < 60% y en caso de paciente con traqueostomía para prevenir únicamente la aspiración (3).

El equipo para su tratamiento, está conformado por médicos, terapia física, terapia respiratoria, enfermería, psicología y psiquiatría, nutrición, fonoaudiología y trabajo social; el tratamiento multidisciplinario busca trabajo conjunto, mejorando la calidad de vida de los pacientes y manteniendo su autonomía, además de ser guía para las familias (22).

Inicialmente el tratamiento es sintomático y cuidados paliativos; conforme los síntomas cambian y la enfermedad progresa, será necesario modificar el tratamiento (6, 22).

Es importante hacer énfasis en los síntomas respiratorios, y es la causa más frecuente de muerte por la debilidad que afecta al diafragma. La Academia Americana de Neurología, recomiendan iniciar la ventilación no invasiva cuando la capacidad vital forzada disminuya al 50% del valor predictivo; inicialmente se utiliza en la noche de forma intermedia, para aliviar los síntomas generados por la hipoventilación (6).

SÍNTOMAS	MANEJO FARMACOLÓGICO
Espasticidad	Baclofeno, tizanidina, memantina, tetrazepam, dantrolene y marinol
Fasciculaciones y calambres	Sulfato de quinina, baclofen, clonazepam, carbamazepina, fenitoina, verapamilo
Depresión	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, imiprimina, amitriptilina
Reflujo gastroesofágico	Ranitidina
Sialorrea	Amitriptilina y clonidina
Constipación	Lactulosa, ducosato de sodio, hidratación y dieta rica en fibra
Incontinencia de urgencia	Tolterodina
Respiración	Vacuna contra la influenza y neumococo
Nutrición	Hidratación, suplementos vitamínicos y dietarios. Estadíos avanzados gastrotomía puede ser necesario

### Complicaciones

La fase terminal es la circunstancia en la que una o varias enfermedades no curables, amenazan la vida del paciente en un plazo de meses, producen síntomas múltiples y cambiantes que afectan gravemente la capacidad funcional y el estado mental y emocional del paciente y causan un gran impacto en la familia. Una de las complicaciones es la exacerbación del dolor, suele estar presente en el 40-73% de los pacientes en los últimos estadíos pudiendo ser debido a diferentes causas: Contracturas, espasticidad, calambres musculares, inmovilidad (21, 22).

Síntomas cognitivos, como demencia y parkinsonismo, por daño frontal 20-40%, demencia frontotemporal en el 5% de los pacientes, cuya presentación inicia con cambios en el comportamiento, que pueden ser desinhibidos, apáticos o comportamiento estereotipado y anomia, o demencia semántica; la relación entre las dos entidades se aqueja a inclusiones proteínicas en las neuronas frontales y temporales (23, 24).

En los estadíos más tardíos los pacientes desarrollan parálisis supranuclear de la mirada, falla respiratoria y otras complicaciones pulmonares que son la causa de la muerte. Algunos logran mantenerse vivos con ventilación asistida por traqueostomía. Ocasionalmente se encuentran síntomas que incluyen disfunción vesical e intestinal. Todas las complicaciones secundarias a la parálisis de

los músculos. Las complicaciones se relacionan con la progresión de mal estado nutricional (6,11).

Se ha relacionado las afecciones de los estadíos terminales a la gliosis; definida como la proliferación de astrocitos en regiones lesionadas del sistema nervioso central y que por lo general deja como saldo la formación de una cicatriz glial. Empeora la disregulación del transportador de glutamato (6).

### Pronóstico

La supervivencia de estos pacientes en la mayoría de los casos es de un periodo de tres a cinco años, aunque puede variar de 1 hasta 10 años. La edad de inicio de la enfermedad es un factor pronóstico evidente, por lo que en pacientes en los que los síntomas aparecen antes de la quinta década de la vida pueden tener una mayor supervivencia; lo mismo es cierto para los casos con afección predominante de extremidades al inicio y con lento progreso de la enfermedad (24).

### Conclusión

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa que afecta selectivamente a las motoneuronas superior e inferior; su curso clínico lleva a la parálisis muscular progresiva en un periodo de tiempo relativamente corto que lleva rápidamente a la muerte por fatiga de los músculos respiratorios, los cuales son los últimos en afectarse. La ELA supone un elevado costo social y su incidencia es de 2 casos por 100.000 habitantes/año. A pesar que la enfermedad fue descrita hace más de 160 años siguen desconociéndose los factores definitivos que inician la degeneración de las motoneuronas, aunque se han establecido diferentes teorías aún no comprobadas. Su diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico pues no se ha establecido un biomarcador o gold estándar específico (22).

Debido a la gran variedad de factores causales posiblemente implicados en la fisiopatología de la enfermedad, también han sido varios los tratamientos experimentales, sin que alguno resulte efectivo. El único medicamento aprobado por la FDA hasta el momento es el Riluzol que aumenta levemente la supervivencia de estos pacientes. Se debe mantener un manejo multidisciplinario enfocado a un cuidado paliativo y sintomático del paciente. Es por tal razón que deben seguir desarrollándose estudios para describir de manera exacta el mecanismo por el cual se produce la degeneración de las motoneuronas para así

poder implementar mejor terapéutica que aumente la esperanza de vida de estos pacientes.

## Referencias Bibliográficas

1. Tsermentseli S, Leigh N, Goldstein L. The anatomy of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: More than frontal lobe dysfunction. *Cortex* 48, 2012: 166e182.
2. Brooks B, Miller R.G, and Swash M., Munsat T. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other motor neuron disorders* 2000; 1: 293–299.
3. González N, Escobar E, Escamilla C. Esclerosis lateral amiotrófica. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 15. 2003
4. Miller R.G, Jackson C.E , Kasarkis, E.J, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology*. 2009; 73: 1218
5. Sathasivam S. Managing patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Internal Medicine* 20. 2009: 355–358
6. Pratt A, Getzoff E, Perry J. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *DNND*. 2012; (2): 1–14.
7. Wijesekera L, Leigh P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4(3): 1-22
8. Logroscino, G., Traynor, B.J., Hardiman, O., Chio, A., Couratier, P, Mitchell, J.D., et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 6–11.
9. Manjaly, Z.R., Scott, K.M., Abhinav, K., Wijesekera, L., Ganesalingam, J., Goldstein, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph. Lateral Scler.* 2010; 11: 439–442.
10. Al-Chalabi, A., Lewis, C.M. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. *Hum. Hered.* 2011; 71: 281–288.
11. Wang H. Weisskopf, M.G. Logroscino G, McCullough M, Thun M, Schatzkin A, et al. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of five prospective cohorts. *Arch Neurol* . 2011; 68(2): 207–213.
12. Ahmed A. Amyotrophic Lateral Sclerosis: What Role Does Environment Play?. *Neurol Clin.* 2011; 29: 689–711
13. Kiernan M, Vucic S, Cheah B, Turner M, Eisen A, Burrell J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377: 942–55
14. ALSGEN Consortium. Age of onset of amyotrophic lateral sclerosis is modulated by a locus on 1p34.1 *Neurobiology of Aging*. 2013; 34: 357.e7–357.e19.
15. Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. En: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011, cap 418.
16. Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong M. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:629-631.
17. Filippi M, Agosta F, Abrahams S. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2010; 17:526-e20.
18. Kassubek J, Ludolph A, Müller H.P. Neuroimaging of motor neuron diseases. *Ther Adv Neurol Disord*; 2012; 52: 119–127
19. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 1: CD001447.
20. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2002; 249:609–15. [ABSTRACT]
21. ALS of Michigan. Michigan USA; 2009. ALS treatment. [www.alsofmi.org](http://www.alsofmi.org)
22. Arpa J, Enseñat A, Garcia A, Gastón I, Guerrero A. Guía para la atención de esclerosis lateral Amiotrófica. Madrid. Ministerio de España de sanidad y política social. 2009
23. Achi E, Rudnicki S. ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review. *Neurology Research International*. 2012; 10(1155): 1-9
24. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 268: 28–32.

## EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN IN UTERO A CARBAMACEPINA Y/O VALPROATO

LINA MÉNDEZ<sup>1</sup>, VIVIANA GUERRERO<sup>1</sup>, JOSÉ MOYA<sup>2</sup>, JECXY QUIJANO<sup>2</sup>, MELISSA GUTIÉRREZ<sup>2</sup>, MARLEN CHAVES<sup>3</sup>

### Resumen

La terapia farmacológica para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo es un tema de gran controversia, estudios recientes argumentan una mayor incidencia de alteraciones en el desarrollo embriológico ante la exposición in útero a la carbamazepina y/o Valproato, por lo tanto su prescripción implica tener claridad acerca de la relación beneficio – riesgo, esta revisión describe los principales efectos adversos en la población infantil que fue expuesta a estos fármacos durante la etapa gestacional. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, ScienceDirect y Scielo para identificar artículos relacionados con el uso de Valproato y Carbamazepina en mujeres embarazadas. Se obtuvieron los siguientes resultados: la carbamazepina es el medicamento más usado durante el embarazo y entre los efectos adversos más frecuentes en la población expuesta in útero a este medicamento, están las alteraciones del tubo neural. En cuanto al Valproato, el efecto adverso más temido en esta población es el Síndrome polimalformativo. En conclusión, la carbamazepina es el fármaco anticonvulsivante más prescrito en embarazadas, a pesar de que se ha documentado su relación con alteraciones en el tubo neural de los infantes expuestos, pero aun así exhibe menor riesgo de efectos teratógenos que el Valproato, que es el medicamento que con mayor frecuencia se ha asociado a estos efectos dentro del grupo de los anticonvulsivantes.

**Palabras clave:** Anticonvulsivantes, Teratógenos, Valproato, Carbamazepina, Infantes.

## EFFECTS OF EXPOSURE IN UTERUS A CARBAMAZEPINE AND/OR VALPROATE

### Abstract

Drug therapy for the treatment of epilepsy during pregnancy is a subject of great controversy. Recent studies argue a higher incidence of abnormal embryological development with in utero exposure to carbamazepine and / or valproate, hence, the prescription requires to be clear about the risk – benefit relationship. This review describes the major adverse effects in children who were exposed to these drugs during the gestational period. A search of the databases PubMed, ScienceDirect and Scielo was conducted to identify articles related to the use of valproate and carbamazepine in pregnant women. The following results were obtained: carbamazepine is the drug most often used during pregnancy and among the most common side effects in the population exposed in utero to this drug are neural tube abnormalities. As to valproate, the most feared adverse effect in this population is the Malformation Syndrome. In conclusion, carbamazepine is the most commonly prescribed anticonvulsant drug in pregnant women despite its relationship with alterations in the neural tube of infants exposed, but still it exhibits lower risk of teratogenic effects compared to valproate, which is the drug most often been associated with these effects within the group of anticonvulsants.

**Key words:** Anticonvulsants, Teratogens, Valproate, Carbamazepine, Infants

---

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

<sup>2</sup> Estudiante VI Semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

<sup>3</sup> Docente Farmacología, MD, MSc – Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá.

Correspondencia: Marlen Chaves, Dirección: Trasversal 5 No 49-00, correo electrónico: ninfa.chaves@unimilitar.edu.co

## Introducción

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más común en la población general, se caracteriza por una actividad anormal de un grupo neuronal que se manifiesta por episodios de convulsiones recurrentes en el tiempo (1). En Colombia se presentan entre 13,2 y 21,4 casos por cada mil habitantes (2). Esta enfermedad afecta a ambos sexos, siendo las mujeres en edad reproductiva un grupo poblacional vulnerable. Actualmente alrededor de 0.4-0.8% de los recién nacidos son producto del embarazo de mujeres con diagnóstico de epilepsia; cerca de 5.300 mujeres con epilepsia se embarazan en este país cada año, esto sugiere que la epilepsia es el trastorno neurológico de mayor prevalencia durante el embarazo (3,4). Dentro de los medicamentos más utilizados para el manejo de esta patología están el valproato y la carbamazepina, ya que se consideran eficaces para el control de distintos tipos de convulsiones.

Aunque el mecanismo de acción de la carbamazepina aún no está dilucidado, ambos fármacos actúan disminuyendo la velocidad de disparo de los canales de sodio e inhiben las descargas repetitivas de alta frecuencia en las neuronas, todo esto con el objetivo de inhibir las descargas neuronales, evitando así la generación de convulsiones. El Valproato además produce un aumento del ácido amino butírico gamma (GABA) en el cerebro, mediado por diferentes mecanismos. Al aumentar las concentraciones de GABA aumenta el efecto inhibitorio ejercido por este neurotransmisor sobre el sistema nervioso central (SNC), generando así inhibición de las convulsiones. También se le atribuyen propiedades ansiolíticas (5).

El embarazo, es una de las etapas más complicadas para las mujeres que presentan crisis convulsivas ya que su tratamiento pone en riesgo el crecimiento del embrión y posteriormente el desarrollo cognitivo del infante (6, 7, 8). Por otra parte si se suspende el tratamiento durante la gestación, la embarazada puede presentar convulsiones y estas aumentan el riesgo de muerte fetal por hipoxia cerebral (9). Esta decisión es difícil de asumir tanto para la embarazada como para el médico tratante y generalmente se decide administrar anticonvulsivantes durante la gestación, los más prescritos son la carbamazepina y el valproato. Por lo tanto el objetivo de esta revisión es describir las principales malformaciones fetales y los efectos de la carbamazepina y el valproato sobre el desarrollo cognitivo de la población infantil expuesta durante la etapa gestacional a estos medicamentos.

## Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en las bases de datos de Pubmed, ScienceDirect y Scielo, con los siguientes descriptores: Anticonvulsants AND Pregnancy, Carbamazepine AND Teratogenicity, Valproate AND Teratogenicity; se escogieron principalmente estudios de investigación, prospectivos y retrospectivos sobre los efectos de la exposición prenatal a carbamazepina y/o valproato. Publicados desde el año 2005 hasta el 2012.

### Terapia anticonvulsivante y teratogénesis

El embrión humano pasa por tres grandes períodos de desarrollo: El período pre-organogénico durante las primeras 2,5 semanas después de la fertilización, la organogénesis activa de 3 a 8 semanas después de la fertilización y, por último el período fetal; sin embargo, el periodo de organogénesis es el más sensible a los fármacos teratógenos como los anticonvulsivantes. En la mayoría de los casos, el daño es dosis dependiente e interactúa con el fondo genético embrionario y fetal (10).

Varios estudios sugieren que existe una estrecha relación entre la dosis administrada a la madre y la presencia de malformaciones en el feto, como se muestra en la tabla 1. Con una dosis igual o mayor a 1000 mg al día de valproato, aumenta casi al doble el riesgo de malformaciones congénitas, en comparación con dosis diarias por debajo de 1000 mg (8,86% vs. 4,88% respectivamente), esto se determinó mediante un estudio realizado en el Reino Unido en el cual se sugirió que la administración del valproato en dosis mayores a 1000 mg al día, podría estar asociada a un mayor riesgo de malformaciones congénitas, en comparación con otros medicamentos antiepilépticos; razón por la cual, se investigó si ese riesgo podría minimizarse mediante el uso de dosis diarias divididas. Para tal fin, se extrajeron los datos de 1.109 gestantes expuestos al valproato en monoterapia, logrando establecer que el daño generado al embrión se reducía a la mitad usando dosis menores a 1000 mg al día (11,12).

Un estudio de la EURAP (European and International Registry. of Antiepileptic Drugs in Pregnancy) encontró que la incidencia y el tipo de malformaciones producidas por la carbamazepina en monoterapia son dosis dependiente, con dosis menores a 400 mg solo el 3% de la población estudiada presentó alguna malformación mientras que con dosis iguales o mayores a 1000 mg este porcentaje se triplicó (ver tabla 2).

**Tabla 1.** Malformaciones congénitas asociadas al uso de valproato como monoterapia, según la dosis diaria.

MALFORMACIONES ASOCIADAS	DOSIS DE VALPROATO					
	<700mg/día (n=431)*		≥700, <1500mg/día (n=480)*		≥1500mg/día (n=99)*	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
Defectos Cardíacos	5	1	10	2	7	7
Hipospadias	3	1	6	1	5	5
Defectos del tubo neural	2	1	7	2	2	2
Defectos renales	2	1	3	1	0	0
Polidactilia	1	0	4	1	0	0
Defecto oro-facial	3	1	1	0	0	0
Múltiples malformaciones			4	1	7	7
Otras malformaciones	8	2	12	3	3	3
No anomalidades fetales	407	94	430	90	75	76

\*n= muestra

Modificado de: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol 2011; 10:609 – 17.

**Tabla 2.** Malformaciones congénitas asociadas al uso de carbamazepina en monoterapia según la dosis diaria.

MALFORMACIONES ASOCIADAS	DOSIS DE CARBAMAZEPINA					
	<400mg/día (n=148)*		≥400, <1000mg/día (n=1047)*		≥1000mg/día (n=207)*	
	No. de casos	%	No. de casos	%	No. de casos	%
Defectos Cardíacos	2	1	16	2	4	2
Hipospadias	2	1	6	1	1	1
Defectos del tubo neural	0	0	1	0	4	2
Defectos renales	0	0	5	1	2	1
Polidactilia	0	0	1	0	1	1
Defecto oro-facial	0	0	2	0	0	0
Múltiples malformaciones	0	0	3	0	4	2
Otras malformaciones	1	1	22	2	2	1
No anomalidades fetales	143	97	991	95	189	91

\* n= muestra

Modificado de: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol 2011; 10:609-17.

En general, se ha demostrado que el tratamiento con monoterapia es mucho más seguro que el tratamiento con politerapia. Se recopilaron registros de 3.607 casos de embarazadas que recibieron tratamiento anticonvulsivante, y se obtuvo una tasa de incidencia de malformaciones congénitas mayores, del 4,2% entre los niños expuestos a estos fármacos in útero; cifra que alcanzó al 6% cuando se utilizaron varios anticonvulsivantes conjuntamente (13).

### Valproato

Estudios clínicos, enfocados en el uso del valproato en mujeres embarazadas con crisis convulsivas, han permitido establecer una relación entre el consumo de este medicamento por la madre con el aumento en las probabilidades de desarrollar malformaciones, alteraciones de las funciones neurológicas y del desarrollo cognitivo en los infantes (7,14). Estas alteraciones podrían estar relacionadas con tres posibles mecanismos:

1. La alteración de la absorción intestinal de ácido fólico, que disminuye los niveles de folato requeridos para el desarrollo embrionario, perturbando la expresión génica y la síntesis proteica, además de incrementar el estrés oxidativo en el embrión. Este es el mecanismo que se menciona con mayor frecuencia como mediador de la teratogenicidad relacionada con el uso del valproato (10,15).
2. La inhibición de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que interviene en el paso de metilentetrahidrofolato a metilhidrofolato, generando una alteración en el metabolismo oxidativo celular, la expresión génica, la síntesis proteica y el metabolismo de los neurotransmisores (16).
3. El valproato es un potente inhibidor de desacetilasas de histonas, interrumpiendo así el ciclo celular, lo cual conduce a la supresión del crecimiento y favorece la apoptosis (10).

Respecto a las malformaciones congénitas, la monoterapia con valproato se relaciona con el síndrome polimalformativo, también conocido como síndrome fetal por valproato, que clínicamente se caracteriza por alteraciones cerebrales y del tubo neural, defectos cardíacos, del tracto respiratorio y de la pared abdominal, defectos de las extremidades, anomalías genitourinarias, oculares y alteraciones cutáneas (7, 9, 12, 17).

Adicionalmente, se han estudiado las alteraciones a nivel cognitivo relacionadas con el uso del Valproato, com-

parándolo con otros fármacos anticonvulsivantes como carbamazepina, lamotrigina y fenitoína, cuyos resultados sugieren que los niños expuestos al valproato in útero tienen un coeficiente intelectual más bajo, respecto a los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos; sumado a esto, se encontró que esta disminución en el coeficiente intelectual tenía una relación directamente proporcional a la dosis de valproato administrada (18,19). Así mismo, el estudio realizado por McVearry y colaboradores evaluó la capacidad de los niños de generar nuevas ideas con fluidez y flexibilidad, demostrando que estas habilidades se ven afectadas con la exposición a este fármaco (14, 20, 21).

### Carbamazepina

El mecanismo de teratogenicidad de la carbamazepina no ha sido del todo dilucidado, pero se plantea que comparte mecanismos teratógenos comunes con otros antiepilépticos tales como: La presencia del arenóxido, un epóxido inestable, metabolito intermedio de la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, que puede ser teratógeno; la interferencia con los niveles de folatos junto con la fenitoína, fenobarbital, lamotrigina y el valproato, que tienen actividad antifolato (22).

La principal malformación mayor producida por la carbamazepina es la espina bífida, y se ha concluido que es la única malformación de este tipo relacionada específicamente con este medicamento (23). De hecho, es uno de los fármacos con menor incidencia de malformaciones congénitas entre los anticonvulsivantes (Ver tabla 3) (24).

Al evaluar a los neonatos nacidos a término en el grupo que recibió tratamiento con carbamazepina, se describieron las siguientes malformaciones: Defectos en el tubo neural (0.2%), hendidura facial (0,4%), defectos cardíacos congénitos (0.7%), hipospadias (0.2%), defectos genitourinarios (0.2%), defectos del tracto gastrointestinal (0.2%) y defectos esqueléticos (0.3%), además de otras malformaciones que se presentan con menor frecuencia (24).

Una comparación entre la carbamazepina y los otros anticonvulsivantes, concluyó que este medicamento es uno de los que presentan menor incidencia de malformaciones, lo cual lo hace relativamente seguro en comparación al resto, sustentando así su amplio uso en embarazadas (23).

Al evaluar las funciones neurológicas de los niños que fueron expuestos a fármacos anticonvulsivantes durante

**Tabla 3.** Malformaciones congénitas mayores asociadas al uso de fármacos anticonvulsivantes en mujeres gestantes

	Total de neonatos nacidos a término	Malformaciones mayores	% de malformaciones
Carbamazepina	900	20	2.2
Valproato	715	44	6.2
Lamotrigina	674	21	3.2
Fenitoína	82	3	3.7
Gabapentina	31	1	3.2
Topiramato	28	2	7.1
Levetiracetam	22	0	0.0

Modificado de: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:193-198.

la gestación, se demostró que la carbamazepina ocupa el segundo lugar después del ácido valproico entre los que genera mayor deterioro cognitivo a largo plazo (18, 20). Eriksson y colaboradores encontró que existía una mayor evidencia de alteraciones cognitivas y neurológicas en los niños expuestos al valproato en comparación con los expuestos a la carbamazepina en una relación 3 a 1 (21).

## Conclusiones

Existe información relevante sobre el peligro que representa el uso de politerapia con medicamentos anticonvulsivantes durante el embarazo, ya que aumenta la incidencia de alteraciones en el desarrollo fetal (25).

Cuando la terapia combinada incluía valproato tenía un riesgo significativamente mayor de presentar malformaciones que las combinaciones que no lo incluían (13, 19).

El síndrome fetal por valproato constituye la principal anomalía encontrada en neonatos que estuvieron expuestos a este fármaco durante la etapa gestacional, que se presentó con espina bífida, anencefalia, defectos septales ventriculares y auriculares, polidactilia e hipospadias (7, 26, 27).

Se ha intentado suplir el déficit de folatos generado por la terapia con valproato, pero actualmente no hay evidencia suficiente que relacione el consumo de folatos en mujeres embarazadas que reciben fármacos anticonvulsivantes y la prevención de malformaciones fetales (11, 28).

La carbamazepina es el fármaco anticonvulsivante más prescrito en embarazadas, aún cuando se ha documentado su relación con malformaciones del tubo neural,

alteraciones conductuales y abortos espontáneos, exhibe menor riesgo para la madre y el feto que el Valproato (24, 29).

## Recomendaciones

La terapia anticonvulsivante en gestantes debe administrarse con precaución, bajo estricta vigilancia y utilizando la menor dosis efectiva para cada paciente considerando siempre que el beneficio sea mayor que el riesgo, se debe evitar la terapia combinada, y en lo posible evitar el uso de valproato.

## Referencias Bibliográficas

1. Das N, Dhanawat M, Shrivastava SK. An overview on antiepileptic drugs. *Drug discoveries and therapeutics*. 2012; 6(4): 178-193.
2. Romero M. Efectividad, seguridad y análisis económicos de topiramato, pregabalina, lamotrigina y levetiracetam en epilepsia. Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud. Bogotá, D. C. Noviembre de 2011.
3. Vélez A, Ortíz PA, Sandoval C. Problemas de los hijos de madres con epilepsia. *Acta Neurol Colomb*. 2005; 21(1): 73-81.
4. Moore SJ, Turpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JS. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000; 37: 489-497.
5. Pradilla G, Boris E, Vesga A, Fidiás E, León-Sarmiento, Grupo Geneco. Estudio neuroepidemiológico nacional (Epineuro) colombiano. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14(2)
6. James O, Mc Namara. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Laurence L. Brunton. Goodman&Gillman. 12ª Edición. McGraw Hill; 2012.
7. Stodgell CJ, Ingram JL, O'Bara M, Tisdale BK, Nau H, Rodier PM. Induction of the homeotic gene Hoxa1 through valproic acid's teratogenic mechanism of action. *Neurotoxicol and Teratol*. 2006; 28:617-624.
8. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, Mitchell AA, Anderka MT, Gilboa SM, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of irth defects. *Ann Epidemiol*. 2011; 21:842-850.

9. Kini U. Fetal valproate syndrome: a review. *Pediatr and Perinat Drug Therapy*. 2006; 7:124-5.
10. Scorza F, Monterazzo R, Albuquerque M, Scattolini M, Arida R. Sudden unexpected death in epilepsy: an important Concern. *Clinics*. 2011; 66(S1):65-69.
11. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. 2009; 28: 1-10.
12. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 609-17.
13. Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, Aikiä M. Children exposed to valproate in utero-Population based evaluation of risk and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Research*. 2005; 65:189-200.
14. Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, et al. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy & Behavior*. 2006; 9:636-640.
15. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. 2012; 21:215-218.
16. Gaviria S. Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2008; 46(1):43-54.
17. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhue K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & Behavior*. 2008; 13:229-36.
18. Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bérard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure*. 2011; 20: 667-672.
19. Ferrer E, Rodríguez O, Richelme M, Llauradó R, Reyes G. Efectos teratogénicos de la carbamazepina. *Rev Cubana Obstet Gineco*. 2001; 27(3):241-6.
20. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360:1597-1605.
21. McVeary KM, Gaillard WD, Van Meter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 16:609-616.
22. Moreno C, Gutiérrez A. Relación del uso de ácido valproico y carbamazepina durante el embarazo con defectos del tubo neural metaanálisis de estudios observacionales. *Acta Neurol Colomb*. 2005; 21:82-92.
23. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Garne E. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and casecontrol study. *BMJ*. 2010; 341:65-81.
24. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:193-198.
25. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362:2185-93.
26. Mendez J, Mata-Vallenilla J, Márquez A. Status epilepticus en el embarazo: un estudio en diez casos. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008; 68(3):150-154.
27. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *Engl J Med*. 1991; 324:674-677.
28. Mehmet UA, Mehmet CT, Aslan G, Mustafa A, Murat A. The effects of valproic acid on sciatic nerve of fetal rats and protective effects of folic acid and vitamin E. *Int. J. Morphol*. 2009; 27(2):285-294.
29. Rodríguez E, Mejias C, Prieto-Merino D, Fernandez P, Martinez ML. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy. *Drug Safety*. 2008; 31(6):537-543.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS PELUDAS

ANDRÉS BONILLA<sup>1</sup>, DIANA YASNÓ<sup>1</sup>, SANDRA L. RODRÍGUEZ MARTÍN<sup>2</sup>

### Resumen

Las leucemias se definen como trastornos neoplásicos hematológicos que se diferencian según el curso de la enfermedad o la clona afectada, en este artículo se hace referencia a la leucemia de células peludas o tricoleucemia, que hace parte de los trastornos crónicos linfoproliferativos, caracterizados por una sobreproducción de linfocitos B neoplásicos, llevando a pancitopenia y alteración morfológica característica de esta células malignas.

Para su diagnóstico se utilizan los parámetros hematológicos, citoquímicos, citogenéticos, pero recientemente se ha proyectado la identificación molecular de marcadores de membrana CD11c, CD 25, CD130, CD123, CD52, la ciclina D1 y la anexina-1, entre otros.

**Palabras claves:** Leucemia, Leucemia de Células Peludas, Diagnóstico Molecular, Marcadores de Membrana.

## MOLECULAR DIAGNOSIS OF HAIRY CELL LEUKEMIA

### Abstract

Leukemias are defined as hematological neoplastic disorders that differ according to the course of the disease or affected cloned. This article refers to hairy cell leukemia or hairy cell leukemia, which is part of chronic lymphoproliferative disorders, characterized by an overproduction neoplastic B cells, leading to pancytopenia and morphological changes characteristic of this malignant cells.

For its diagnosis, hematologic, cytochemical and cytogenetic parameters, are used, but it has recently been projected the molecular identification of membrane markers CD11c, CD 25, CD130, CD123, CD52, cyclin D1 and annexin-1, among others.

**Key words:** Leukemia, Hairy Cell Leukemia, Molecular Diagnostics, Membrane Markers

---

<sup>1</sup> Estudiante de VI Semestre-Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

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

Correspondencia: Andrés Bonilla Salcedo correo: andres2293@gmail.com

## Introducción

Las leucemias son un grupo de enfermedades neoplásicas hematológicas, que se caracterizan por una hiperproducción de células malignas en médula ósea y/o en sangre periférica, que pueden hacer metástasis a otros tejidos.

Ha tenido diferentes terminologías, empezando por “Sangre blanca”, que se usó por Beal y Lower en 1729 y posteriormente “Leucemia” introducido Por Virchow en 1847. El primer caso fue descrito por John Bennett en Edimburgo en 1845 y posteriormente en 1854 Rudolph Virchow publicó el segundo caso en Berlín.

A través de los años se han buscado nuevas formas de diagnóstico y tratamiento con el fin de llegar a una detección temprana de enfermedades que aquejan al ser humano. Tal es el caso de las leucemias, definidas por el National Cancer Institute, como una alteración en el tejido que elabora la sangre, como la médula ósea y hace que se produzcan grandes cantidades de glóbulos blancos que entran al torrente sanguíneo (1).

En las últimas décadas este tipo de desórdenes han tomado importancia debido su alta incidencia en la población mundial, ocupando cerca del 30% de las neoplasias, siendo más frecuentes en los niños y en los adultos jóvenes (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las leucemias según su curso en aguda, siendo esta de peor pronóstico, o crónica; según la clona afectada en mieloide y linfoide presentando características diferenciales entre sí (1, 3) (ver tabla 1).

La interacción con el ambiente ha generado cierto interés en el desarrollo de las leucemias dado que investigacio-

nes han comprobado ciertos vínculos entre el hombre y su medio, generando predisposición a la enfermedad (4, 5), tal es el caso de la radiación (asociada con desarrollo de LMA, LMC y LLA), el hábito tabáquico (referida como factor de riesgo de la LMA), la exposición a benceno como el caso de los agricultores (asociado con el desarrollo de LMA) y el paciente tratado con antineoplásicos (desarrollo de LMA y LLA) (5, 6).

No sólo la exposición al ambiente genera un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, si no que estadios clínicos predisponen al desatamiento del cuadro como el síndrome de Down (predisponente al desarrollo de LMA), los síndromes mielodisplásicos (factor de riesgo de la LMA), la presencia del virus de la leucemia de células T tipo I o HTVL I (predisponente a Leucemia de células T) y antecedentes en la familia de cuadros de leucemia (7).

Un trastorno raro y poco conocido que afecta principalmente a adultos (entre 50 a 55 años) con preferencia en el sexo masculino (relación hombre: mujer de 4:1) de raza blanca descrito como leucemia de células peludas (LCP) o tricoleucemia ha tomado interés en los últimos años tras su dificultad en el diagnóstico y manejo (4).

## Leucemia de células peludas

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Bouroncle, Wisemany Doan en 1958 como una reticuloendoteliosis leucémica, posteriormente, seis años más tarde, fue reconocida con el nombre de leucemia a células peludas por Schreck y Donnelly. Su nombre de tricoleucemia o leucemia de células peludas, se debe a la morfología característica encontrada en sus células, las cuales, presentan proyecciones o prolongaciones citoplasmáticas múltiples, formas que se han comparado

**Tabla 1.** Descripción general de la leucemia.

Tipo de Leucemia	Curso	Características
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	Crecimiento lento	Linfoblastos en la sangre y médula ósea Afecta principalmente personas mayores de 55 años
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	Crecimiento rápido	Leucemia que se presenta con mayor frecuencia en niños. También afecta adultos
Leucemia mieloide crónica (LMC)	Crecimiento lento	Se presenta con mayor frecuencia en adultos
Leucemia mieloide aguda (LMA)	Crecimiento rápido	Se presenta tanto en adultos como en niños

Desarrollada por los autores.

a pelusas, pelos o cabellos, del griego “tricos” pelo o cabello (10).

Esta neoplasia, hace parte de los trastornos crónicos linfoproliferativos caracterizados por una sobreexpresión de linfocitos B neoplásicos que ponen en riesgo la homeostasis corporal (8). La pancitopenia, monocitopenia, además de células vellosas (linfocitos con proyecciones citoplasmáticas) en frotis de sangre periférica (FSP), son características típicas de la enfermedad y permiten orientar el cuadro clínico del paciente (1, 2, 6).

En el curso de la enfermedad suelen presentarse inicialmente síntomas inespecíficos caracterizados por debilidad, fatiga, fiebre, escalofríos y algunos signos de infección, los cuales posteriormente, teniendo como causa el depósito de células peludas en la médula ósea, el hígado y el bazo (8), se acompañan en el 96% de los casos de esplenomegalia y con menor frecuencia de hepatomegalia (58%) (6, 9).

Debido a la baja frecuencia de adenomegalias, se ha estimado que la presencia de linfadenopatías puede tener relación con la supervivencia global y factores como la edad, niveles de hemoglobina y la presencia de esplenomegalia masiva pueden actuar como parámetros pronósticos del progreso de la enfermedad (1, 9).

Las alteraciones en la producción de las diferentes líneas celulares sanguíneas producen manifestaciones características de las mismas como astenia, palidez y disnea ante la presencia de anemia; aparición de hematomas causados por la trombocitopenia, y mayor riesgo en la adquisición de infecciones debido a la neutropenia y monocitopenia (2, 10).

Se ha reportado el posible desarrollo de complicaciones tales como vasculitis, anemia autoinmune, enfermedad ósea lítica y LCP extramedular (9, 11).

A pesar de todos los avances en tecnología e investigación hoy en día la enfermedad sigue siendo subdiagnosticada debido a la baja sospecha clínica y la aplicación inadecuada de técnicas de tamizaje, es por ello que se buscan nuevas formas que permitan reconocer la entidad de forma temprana (11, 12).

## Diagnóstico por el laboratorio

### 1. Parámetros hematológicos y morfológicos

En el frotis de sangre periférica se observa en el 90% de los pacientes leucopenia, con predominio de linfocitos

pequeños de núcleo redondo, ovalado, reniforme de localización excéntrica. La cromatina es punteada o granular a diferencia del linfocito normal con cromatina condensada. El nucléolo es apenas visible o está ausente. El citoplasma es claro, pálido, presenta aspecto vellosos característico o en forma de pelusas con borde celular irregular, de límites no definidos.

En la médula ósea, se pueden presentar aspiraciones secas “sin células” o con escasas células de difícil evaluación morfológica. La biopsia es un examen importante para el diagnóstico de esta patología, indicándose como método de diagnóstico definitivo. Al observar la muestra en el microscopio se evidencia una médula ósea normo o hiper celular, con patrón de infiltración intersticial multifocal, en parches o difuso por las células linfocíticas de aspecto característico. Las células poseen núcleo ovalado, indentado, reniforme o bilobulado sin nucléolo evidente. Se acompaña de infiltrado linfoplasmocitario y mastocítico a veces prominente. Las otras líneas celulares (eritroide, mielóide, etc.) se encuentran disminuidas principalmente la línea granulocítica y, en menor grado la eritroblástica y megacariocítica dependiendo del grado de infiltración medular (5, 8).

### 2. Parámetros citoquímicos

Lo más importante desde el punto de vista citoquímico constituye la reacción enzimática de la fosfatasa ácida con actividad resistente a la inhibición con el ácido tartárico. La positividad de esta reacción se evidencia mediante la actividad celular que reside en la isoenzima 5 de estas células, una de las siete isoenzimas de la fosfatasa ácida que se encuentra en los leucocitos humanos. No siendo específica para esta enfermedad, se puede encontrar también una reacción positiva, en otras patologías linfoproliferativas como la leucemia prolinfocítica y linfomas no Hodgkin de bajo grado en fase leucémica. Otras reacciones citoquímicas usadas para descartar otros procesos neoplásicos hematológicos comprenden la tinción de mieloperoxidasa y el negro Sudán con reacción negativa; alguna positividad de patrón granular fino al ácido periódico de Schiff; reacción positiva a la B-glucuronidasa y a las esterasas no específicas, como la alfa-naftil acetato y butirato-esterasa (5, 10).

El diagnóstico de la enfermedad a veces suele resultar difícil por los métodos convencionales y es donde la inmunohistoquímica (IHQ) nos puede orientar de una mejor manera en la muestra de tejido (6). Al realizar la biopsia de médula ósea, es común que la fibrosis generada o el bajo número de células circulantes sean

tan mínimo que la visualización microscópica no muestre resultados confiables; siendo necesario un pool de marcajes IHQ como CD20, TRAP, y DBA 44, los cuales nos orientan a un síndrome linfoproliferativo en el que se incluye la LCP. Dado que dichos marcadores no nos demuestran la patología específica se ha incluido dentro del conjunto de pruebas el reconocimiento de anexina 1 y T-bet como diagnóstico diferencial de la enfermedad mostrando porcentajes de sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (11, 13).

El reconocimiento de la anexina-1 ha sido un gran paso en la identificación de la LCP dado que esta no se presenta en los linfomas de la zona marginal del bazo, ni en los linfomas extranodales de la zona marginal (patologías en las que resulta difícil el diagnóstico diferencial por su alto parecido a la LCP) demostrando ser una prueba altamente específica para la enfermedad (11, 13, 14). En el caso de T-bet se ha descrito como un anticuerpo muy reciente que tras su alta sensibilidad presenta una baja especificidad demostrada por el marcaje en mutaciones tanto de células T, como de células B. Su uso solamente se ha recomendado a los casos en que se ha descartado la leucemia linfocítica crónica y un linfoma linfocítico pequeño, quedando sólo la sospecha entre una neoplasia madura de células B o LCP (11, 15).

### 3. Parámetros citogenéticos

Diferentes estudios en genética han demostrado que algunos genes cumplen importantes funciones en el ciclo celular, dentro de estos se encuentra el gen BRAF el cual codifica una proteína que hace parte de la ruta de señalización Ras-Raf-MAPK, esta proteína llamada BRAF desempeña un papel importante en la regulación de la supervivencia, proliferación y diferenciación celular (16).

Se ha encontrado que BRAF es el gen más frecuentemente mutado en los cánceres humanos y consiste en una transversión de una timina por una adenina en la posición 1860 del RNAm del BRAF, que conduce a la sustitución de aminoácidos (ácido glutámico por valina en la posición 600 de la proteína) dando origen a la variante V600EBRAF, la cual activa constitutivamente la vía MEK-ERK llevando a una mayor proliferación celular, mayor supervivencia, y en última instancia, a la transformación neoplásica (4).

La mutación BRAFV600E se ha encontrado presente en pacientes con LCP apareciendo como una alteración heterocigótica en todas las células del clon leucémico haciendo que se expresen fosforilados MEK y ERK en

las células peludas. Cabe resaltar que algunos pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma periférico de células B se ha encontrado mutación del gen BRAF pero no relacionado con la variante V600E (12, 17).

### 4. Parámetros moleculares

Las células del sistema hematopoyético se diferencian entre sí por poseer una variedad de antígenos en su membrana llamados clúster de diferenciación (CD), este tipo de moléculas nos permiten reconocer poblaciones celulares específicas en las cuales la morfología no es un parámetro que permitan su identificación (18).

En efecto, algunos CD suelen expresarse en diferentes linajes celulares por lo cual son inespecíficos, siendo unos pocos los restringidos a la identificación de una clona afectada resultando útiles en el diagnóstico diferencial de otros síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) (8, 12).

Para el reconocimiento de los CD se han empleado métodos entre los que se destaca la citometría de flujo, una técnica cuyo fundamento es el reconocimiento de patrones de expresión de antígenos de superficie por medio de anticuerpos dirigidos (marcados con fluorocromo), los cuales al fijarse a las células muestran diversos patrones que pueden revelarnos inmunofenotipos característicos (19).

La identificación de la leucemia de células peludas debe orientarse al reconocimiento de la estirpe celular afectada, mediante CD generales de la línea celular como CD19, CD22, CD20 en ausencia de CD5; mostrando implicación de los linfocitos B en el cuadro, de la enfermedad sin evidenciar un comportamiento maligno (20). Una asociación con un tercer trastorno linfoproliferativo clonal no ha sido previamente descrito. Se reporta presencia simultánea de leucemia de células peludas y linfocitosis B monoclonal y alfa-beta CD4. Dicho aspecto puede confirmarse con el uso de marcadores como CD11c, CD25, CD103, CD123, CD52, y la ciclina D1 que solamente son exclusivos en la célula mutada (9).

La presencia de marcadores orienta al diagnóstico de desórdenes linfoproliferativos de manera única o múltiple siendo importante en pacientes que además de presentar leucemia de células peludas, suelen manifestar trastornos linfoproliferativos como la linfocitosis monoclonal de células B y la linfocitosis granular de células T (20).

Para llevar a cabo un diagnóstico acertado es necesario tener en cuenta entidades linfoproliferativas que puedan mostrar patrones similares en la expresión de moléculas de membrana (7).

**Tabla 2.** CD y Trastornos Linfoproliferativos.

CD103 +	LCP y LCPv
CD103 -	MCL, FL, LLC, SMZL, LELV
CD123 +	LCP, ZMZL, LLC, MCL, FL, LMA, LLA, Neoplasias malignas de NK y DC
CD25 -	LCPv
CD11c	LCP, LCPv, LELV, SMZL
Coexpresión de CD103 y CD123	Específica para LCP

LCP: Leucemia de células peludas; LCPv: Leucemia de células peludas variante; MCL: Linfoma de células del manto, FL: Linfoma folicular; LLC: Leucemia linfoide crónica; SMZL: Linfoma de la zona marginal del bazo; LELV: leucemización del linfoma esplénico con linfocitos vellosos; LMA: Leucemia mieloide aguda; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; NK: natural killer; DC: Células dendríticas. Desarrollada por los autores.

El diagnóstico adecuado de la LCP incluye la evidencia de una biopsia con morfología característica que orienta a un diagnóstico presuntivo hacia la enfermedad, procediendo con una citometría de flujo de células B o un estudio IHQ directo en cuyo caso la cantidad de células es insuficiente para el procedimiento (20,21); si la citometría no presenta un patrón CD11c/CD22/CD103+ se procede al marcaje inmunohistoquímico con TRAP, el cual puede demostrar un patrón muy marcado (confirmando LCP) o un patrón de menor marcaje en el que sería prudente el uso de marcadores más específicos, tales como la anexina 1 o la ciclina D1 (19, 22)

La evidencia de un patrón dominante de anexina-1 confirmaría la LCP; si se llega a presentar un patrón de marcaje de anexina 1 predominante sobre ciclina D1 se pensaría en un MZL dentro del diagnóstico diferencial que suele confirmarse en el momento que la ciclina D1 genere un marcaje mayor que el de anexina-1 (22, 23). El estudio de CD103 y CD 123 apoya el diagnóstico de la enfermedad. Esta forma de diferenciación suele ser más útil en el diagnóstico (15, 20).

Finalmente últimas investigaciones han evidenciado que el receptor del linfocito B (BCR), miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas puede ser útil en

el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, dado que la expresión de las cadenas pesadas, ya sean asociadas a cadenas ligeras de tipo  $\kappa$  o  $\lambda$ , pueden mostrar el comportamiento del receptor en el cuadro de la enfermedad (24), siendo el caso de un estudio realizado por Foncorni y colaboradores, en el que se intentó buscar alteraciones en las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina en las células de la LCP; encontrándose como resultado la presencia de una estructura que difería por el uso de segmentos genéticos diferentes a los que se usaban para la transcripción y traducción en el BCR normal (IGHV3-21, IGHV3-30 y 33-IGHV3). (6, 24).

La implicación del uso de segmentos del gen, diferentes a los usados en el patrón normal hace creer una posible activación de la célula peluda (CP) por su BCR (estímulo antigénico), por vías diferentes a las dadas por el linfocito T (LT) que se ubican probablemente en la zona marginal del nódulo linfático; tal evidencia lleva a pensar que el origen de las CP no recae sobre los linfocitos B germinales del centro sino sobre aquellos que presentan un patrón CD27- y se orientan hacia la función de memoria o aquellos que se originan sobre la zona marginal (CD23-CD27-y CD38-) (19, 25).

## Conclusiones

La leucemia de células peludas es una enfermedad neoplásica rara, que hace parte de los trastornos crónicos linfoproliferativos caracterizados por sobreproducción de linfocitos B neoplásicos, subdiagnosticada y que afecta principalmente a hombres adultos de raza blanca.

Para su diagnóstico existen cuatro criterios: El primero de ellos son los parámetros hematológicos y morfológicos que revelan leucopenia con predominio de linfocitos pequeños, ovalados y con citoplasma de aspecto vellosos; el segundo criterio está asociado con las pruebas citológicas, dentro de estas se destaca la fosfatasa ácida resistente al tartrato que es positiva para este tipo de leucemia; el tercer criterio son hallazgos citogenéticos, entre ellos encontramos la mutación del gen BRAF y la mutación BRAFV600E, esta última apareciendo como una alteración heterocigótica en todas las células del clon leucémico haciendo que se expresen fosforilados MEK y ERK en las células peludas; y finalmente el cuarto criterio es el diagnóstico molecular, la identificación de la leucemia de células peludas debe orientarse al reconocimiento de la clona afectada, mediante marcadores generales de la línea celular como CD19, CD20, CD22 en ausencia de CD5; mostrando la implicación de los linfocitos B en el cuadro. Este aspecto puede confirmarse

con el uso de marcadores como CD11c, CD25, CD103, CD123, CD52, anexina-1 y la ciclina D1. Finalmente últimas investigaciones han evidenciado que el receptor del linfocito B (BCR), miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas puede ser útil en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Todos estos criterios diagnósticos nos ayudan a diferenciar esta neoplasia de otros síndromes linfoproliferativos.

## Referencias bibliográficas

1. Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos; Instituto Nacional de Salud. La leucemia. Estados Unidos: Organización mundial de la Salud; 2009.
2. Leucemia de células peludas. The leukemia & Lymphoma society. 2007.(123)
3. Bustamante A, Rodríguez MA, Octqueteau M, Bertín P, Lira P, Valbuena J. Leucemia de células velludas en el embarazo. Caso clínico. Revista medica de Chile. 2010 Jul 27;138 (1):1422-6.
4. Villamor N.Citofluorometría en el diagnóstico y evaluación de los síndromes linfoproliferativos crónicos. XLVII Reunión Nacional de la AEHH y XXI Congreso Nacional de la SETH. Simposios.Barcelona, España.2005.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.Blood Res. [Serial or internet]. Blood [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2013 Feb 15]; 100(7): [About 10p.]. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/100/7/2292.full.html>.
6. Bengio R, Narbaitz M, Palacios F, Scolnik M, Sarmiento M.Leucemia de celulas vellosas, un metodo alternativo para la detección de enfermedad minima residual por citometria de flujo.R Med BsAs. 2000 Ago 7; 60 (2):71-6.
7. Aguilera CB. Avances en el tratamiento de la leucemia de células peludas. Rev Hematol. 2010 May; 11(1):65-6
8. Invernizzi R, Castello A. A variant of hairy cell leukemia with unusual nuclear morphology.Haematologica. 1994; 79:567-8.
9. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010 Jan 7; 115(5):21-8.
10. Sherman MJ,Hanson CA, Hoyer JD. . An assessment of the usefulness of immunohistochemical stains in the diagnosis of hairy cell leukemia. Am J Clin Pathol. 2011 Sep; 136(3):390-9.
11. Tiacci E, Schiavoni G, Martelli MP, Boveri E, Pacini R, Tabarrini A, et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. Haematologica. 2013 Jan 24;97(1):2-16.
12. Sadik W, Coupland S, Thachil J. Hairy cell leukaemia, negative for conventional cell markers, diagnosed using antibodies to annexin A1 and T-bet.BJH. 2010 Nov; 151(3):207-9.
13. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, Morilla A, Owusu-Ankomah K, Rafiq F et al. The diagnosis value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica. 2004;89(3):303-8
14. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. Experimental hematology & oncology. 2012;1(1):1-7
15. Blombery PA, Wong SQ, Hewitt CA, Dobrovic A, Maxwell EL, Juneja S, et al. Detection of BRAF mutations in patients with hairy cell leukemia and related lymphoproliferative disorders. Haematologica. 2012;97(5):780-3.
16. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, Von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2012;366:2038-40.
17. Maino VC, Picker LJ. Identification of functional subsets by flow cytometry: intracellular detection of cytokine expression. Cytometry. 1998;34(5):207-15.
18. Laerum OD, Farsund T. Clinical application of flow cytometry: a review. Cytometry. 1981;2(1):1-13.
19. Garrido P, Jiménez P, Sánchez C, Valero F, Balanzategui A, Almagro M, et al. Molecular and flow cytometry characterization during the follow-up of three simultaneous lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis, and CD4(++) /CD8(+/- dim) T-large granular lymphocytosis- a case report. Cytometry Part B: Clinical cytometry. 2011;80(3):195-200.
20. Wang L, Abbasi F, Jasper GA, Kreitman RJ, Liewehr D, Marti GE, et al. Variables in the quantification of CD4 in normals and hairy cell leukemia patients. Cytometry B Clin Cytom. 2012;80(1):51-6.
21. Elenitoba-Johnson KS, Bohling SD, Jenson SD, Lin Z, Monnik KA, Lim MS. Fluorescence PCR quantification of cyclin D1 expression. JMD. 2002;4(2):90-6.
22. Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, Yuan CM, Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2011;136(4):625-30.
23. Forconi F, Sozzi E, Rossi D, Sahota SS, Amato T, Raspadori D, et al. Selective influences in the expressed immunoglobulin heavy and light chain gene repertoire in hairy cell leukemia. Haematologica. 2008;93(5):697-705.
24. Juliusson G, Lenkei R, Liliemark J. Flow cytometry of blood and bone marrow cells from patients with hairy cell leukemia: phenotype of hairy cells and lymphocyte subsets after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Blood. 1994;83(12):3672-81.

## EFFECTOS TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS DE LA MARIHUANA DE USO MEDICINAL

JAVIER RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, TATIANA GONZÁLEZ<sup>2</sup>, DANIELA MONSALVE<sup>2</sup>, JAIRO RINCÓN<sup>2</sup>, JULIANA VEGA<sup>2</sup>, SANDRA PEÑALOZA<sup>3</sup>

### Resumen

La planta *Cannabis sativa* ha sido utilizada desde tiempos milenarios por sus propiedades medicinales y como droga de abuso. En Colombia es la sustancia psicoactiva (SPA) ilegal con mayor consumo en todos los grupos etáreos. Su acción es mediada por los cannabinoides, específicamente el  $\Delta 9$ -Tetrahidrocannabinol, principal componente activo de la planta, que activa los receptores CB1 y CB2 ubicados principalmente en el sistema nervioso e inmunológico. Por lo tanto, en este artículo se presenta una breve descripción de las ventajas y desventajas del consumo de la marihuana como alternativa terapéutica en determinadas patologías, mostrando otras opciones de posible uso, además de considerarse una droga recreacional.

**Palabras clave:** Cannabis, Procesos Farmacológicos, Abuso

## THERAPEUTIC AND TOXIC EFFECTS OF MEDICAL MARIJUANA

### Abstract

The plant *Cannabis sativa* has been used since ancient times for its medicinal properties and as drug of abuse. It is the most widespread illegal psychoactive substance in Colombia with high consumption rates in all age groups. Its action is mediated by cannabinoid substances, specifically  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, the plant main active component, which activates CB1 and CB2 receptors located mainly in the nervous and immune system. Therefore, this article presents a brief description of the advantages and disadvantages of the marijuana as a therapeutic alternative in certain pathologies, showing other possible use options, in addition of considering it as a recreational drug.

**Key words:** Cannabis, Pharmacological Processes, Abuse

---

<sup>1</sup> Médico Magister en Toxicología, Docente, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante Medicina VII Semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

<sup>3</sup> Estudiante Medicina VI Semestre, Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada

Correspondencia: Sandra Michelle Peñaloza Herrera: smpenalaza@gmail.com. Dirección postal: Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00, Bogotá, Colombia.

## Introducción

### Historia

La planta *Cannabis sativa* es originaria de Asia central y del sur. Ha sido utilizada, desde tiempos milenarios, para fabricar hilos o fibras, con fines religiosos, rituales, curativos y adivinatorios. En su papel como droga, posee efectos medicinales y droga de abuso o “recreacional”. La tradición brahmánica cree que agiliza la mente, otorgando larga vida y deseos sexuales potenciados. Como medicina, la planta formaba parte de tratamientos para fiebre, insomnio, tos seca, disentería y en oftalmología (1, 2).

Las semillas son comestibles, ricas en aceites y proteínas; sus flores y hojas se fuman como sustancia psicoactiva y son usadas para preparados medicinales. La acción terapéutica es mediada por los cannabinoides, su concentración difiere según la variedad o subespecie considerada (*sativa*), el sexo (macho o hembra), el tipo de cosecha (interior o exterior), o sus partes (hojas, flores o tallo) (3).



**Figura 1.** *Cannabis sativa* Foto Cortesía Dr. Javier R. Rodríguez.

Dentro de las comunidades indígenas y campesinas el uso de cultivos de marihuana muestra un referente cultural en las transformaciones sociales de sus pueblos, ya que permite dinamizar ritos culturales y acciones sociales en favor de su integración social. El 17% de los cultivos de uso ilícito en Colombia se localizan en reservas o resguardos indígenas, al interior de territorios legalmente establecidos, de los cuales el 71% corresponde a marihuana (5).

**Tabla 1.** Taxonomía de *Cannabis sativa* (4).

Taxonomía	
Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisión	<i>Spermatophyta</i>
Filo	<i>Tracheophyta</i>
Subfilo	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida (dicotiledóneas)</i>
Subclase	<i>Hamamelidae</i>
Orden	<i>Urticales</i>
Familia	<i>Cannabaceae</i>
Género	<i>Cannabis</i>
Especie	<i>Cannabis sativa</i>
Subespecie o variedad	<i>Cannabis sativa indica</i> <i>Cannabis sativa sativa</i>

NCBI [Internet]. Taxonomy Browser. *Cannabis sativa* taxonomy. [citado 12 Sept 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=3483>

En Colombia, la sustancia psicoactiva (SPA) ilegal con mayor consumo es la marihuana. Un 7% (178 mil) de los escolares de Colombia declararon haber fumado marihuana alguna vez en su vida, es decir 1 de cada 14 en el año 2011. Entre los 13 y 15 años se encuentran 96.784 consumidores. Sin embargo entre los 18 y 44 años se presenta el mayor consumo, siendo los hombres los mayores usuarios, aunque dicha diferencia por sexo tiende a ser cada vez más reducida (6).

Los cannabinoides pueden usarse por vía sublingual, oral, por inhalación, intravenosa o intramuscular, sin embargo la inhalación del humo de cigarrillo es la más frecuente en la sociedad (3).

### Farmacocinética de los Canabinoides

La forma de administración más común para el  $\Delta^9$ -THC como sustancia de abuso es inhalatoria, al fumar la planta de marihuana. Cerca del 50% del THC inhalado alcanza la circulación sistémica a través de los pulmones y llega al cerebro alcanzando concentraciones pico alrededor de 10 minutos después de la primera inhalación (con decrementos aproximados a los 15 y 20 minutos corres-

pondientes a un 60-20% del pico inicial), presentando así sus efectos (7).

Sin embargo, esta vía presenta varios inconvenientes, depende tanto de factores intrínsecos individuales como de elementos más circunstanciales (tiempo que se mantiene el humo en los pulmones o la profundidad de la inhalación), además despierta inquietudes por el efecto nocivo de la exposición a productos de combustión como pirroles o benzopirenos que pueden tener actividad mutagénica (8).

Como alternativa se ha planteado el uso de vaporizadores que calientan las hojas de marihuana a temperaturas inferiores que las de combustión, de esta forma se obtiene un perfil farmacocinético similar pero sin la exposición a los mutágenos ya mencionados (7).

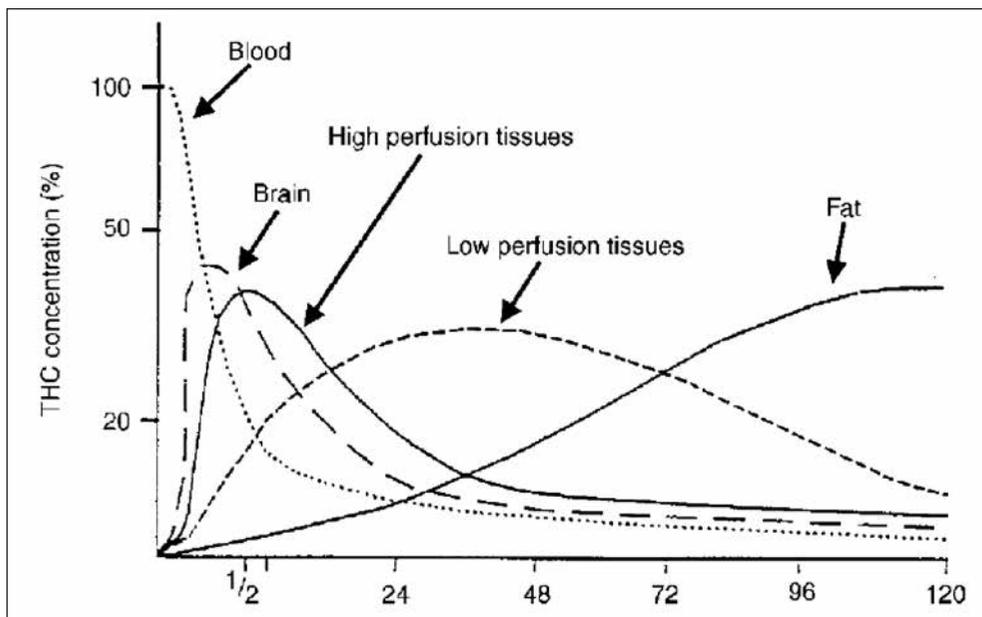
Por vía oral la absorción es muy variable, sufre degradación gástrica y efecto de primer paso hepático, liberando un compuesto más potente que el THC, el 11-hidroxite-tetrahydrocannabinol, responsable de algunos de los efectos del cannabis. Por ello la biodisponibilidad alcanza rangos inferiores al 30% y si se ingiere con comidas grasas puede aumentar hasta un 90-95% debido a un aumento en su absorción a nivel entérico. El inicio de los efectos puede verse de la primera media hora a las 2 horas y su acción

se prolonga más debido a la absorción continua y lenta en el intestino (8).

Después de llegar a la circulación general, los cannabinoides se distribuyen a los órganos más irrigados (encontrándose altas concentraciones en el sistema límbico, la neocorteza, áreas motoras y sensitivas cerebrales), además se acumulan en el tejido adiposo debido a su alta liposolubilidad lo que permite un depósito de la sustancia que actúa como una forma de liberación sostenida, alcanzando concentraciones máximas en 4 a 5 días, por esto algunos consumidores manifiestan sentir los efectos de la droga incluso después de haber suspendido su uso (8).

El tiempo de eliminación de una sola dosis de THC es de aproximadamente 7 días y su completa depuración del organismo se logra en 30 días. Los metabolitos finales son eliminados por el riñón (25%) y por la circulación enterohepática (65%), prolongando así sus efectos (8).

También existen preparaciones en spray para ser administrado por vía sublingual, contienen dosis estandarizadas de  $\Delta^9$ -THC (2,7mg) y actualmente en Estados Unidos se encuentran en fase IIb/III, ofrecen como ventaja una dosificación mucho más sencilla que la obtenida por vía oral o inhalatoria (8).



**Figura 2.** Distribución del THC en el organismo después una única dosis administrada. Con el permiso de Heather AC. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. BJP. 2001;178: 101-106.*

## Farmacodinamia de los Canabinoides

Los canabinoides se unen a los receptores CB1 y CB2, que cumplen una función fisiológica al unirse al ligando endógeno, anandamida, derivado del ácido araquidónico, que a su vez modula proteínas G y la conductancia de la membrana neuronal al  $Ca^{++}$  y al  $K^{+}$ . Los receptores CB1 están presentes en el sistema nervioso central y periférico, donde actúan predominantemente los canabinoides. Por otro lado, los receptores CB2 están en células inmunes. El THC también se ha visto involucrado en la estimulación de la liberación de dopamina del núcleo accumbens y la corteza prefrontal, además de interactuar con otros neurotransmisores como GABA, monoaminas y los opioides (9).

Los efectos de los canabinoides pueden ser revertidos por la naloxona, sugiriendo un mecanismo de acción cercano al de los opioides (9).

## Efectos tóxicos de la marihuana

Debido a la amplia distribución de receptores para canabinoides es posible encontrar efectos generados por estas sustancias a nivel sistémico, además de diversas manifestaciones locales (10). Comparte propiedades con otras sustancias como el alcohol, los alucinógenos, los opiáceos, por lo que su acción puede ser sedante, ansiolítica, orexigénica, analgésica y psicotrópica. No se han reportado casos de toxicidad aguda fatal por consumo de marihuana (10).

### Efectos psicológicos

Su uso con fines recreacionales busca alcanzar un estado alterado en el que el individuo refiere sensaciones de bienestar (relajación, sedación o euforia) conocido en inglés como 'High'; se logra a partir de dosis de 2,5 mg y dura alrededor de 2 horas o más dependiendo de la dosis administrada.

Se han descrito alteraciones sensoriales como distorsión en la percepción del tiempo, el espacio, los estímulos externos adquieren mayor nitidez y generan respuestas emocionales más intensas.

Aunque su principal efecto es tranquilizante, también puede darse el escenario opuesto, principalmente en sujetos con predisposición psiquiátrica e individuos ansiosos, manifestándose como reacciones disfóricas de pánico, ansiedad severa, paranoia y psicosis (11).

### Efectos en la cognición y en el desempeño psicomotor

Incluyen disminución en el tiempo de respuesta, incoordinación motora, daño en la memoria a corto plazo, dificultad en la concentración y en realizar tareas complejas que requieran de mucha atención, además de fracaso académico. Estos efectos pueden evidenciarse con dosis de 5 – 10 mg de THC, y en general se resuelven cuando el efecto de la droga pasa, sin embargo con el uso crónico pueden hacerse permanentes; además son acumulativos y pueden persistir después de semanas, meses o años de haber suspendido el uso. En los hijos de mujeres consumidoras durante el embarazo se ha visto la permanencia de los efectos del uso crónico (11).

### Efectos sistémicos

**Cardiovascular:** Los principales efectos a corto plazo incluyen taquicardia, que puede ser de hasta 160 lpm, hipertensión o hipotensión postural y vasodilatación generalizada. Estos factores contribuyen al incremento del gasto cardíaco y del  $MVO_2$  (consumo máximo de oxígeno), que en sujetos con patología de base pueden ser fatales, siendo casi 5 veces mayor el riesgo de infarto durante la primera hora de consumo, en comparación con los no fumadores. Esta droga además es arritmogénica (fibrilación auricular).

**Respiratorio:** Pacientes fumadores crónicos de cannabis han desarrollado enfisema y bronquitis crónica, con disminución del  $VEF_1$  (volumen espirado forzado en 1 segundo), que refleja el daño de la mucosa bronquial, ya que la marihuana tiene un punto de combustión más alto generando productos de degradación como los benzopirenos y benzotracenos, altamente mutagénicos. Se ha calculado que el consumo de 3-4 cigarrillos de marihuana equivale a 20 cigarrillos de tabaco en la generación de daño pulmonar y que el consumo conjunto de cannabis y tabaco incrementa el riesgo de inflamación y cáncer pulmonar.

**Cáncer:** Se ha encontrado que los productos de la combustión de la marihuana se relacionan con el cáncer prostático y de cérvix, riesgo que también aumenta al ser asociado al consumo de tabaco (12).

### Dependencia de cannabis y síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia generado por la marihuana es similar al producido por otras sustancias como el alcohol, los opiáceos y las benzodicepinas. Los sínto-

mas incluyen: Ansiedad, tremor, insomnio, agresividad y efectos autonómicos (alteraciones del apetito y del ritmo del sueño). Los adolescentes son más susceptibles a desarrollarlo, ya que a menor edad de inicio de consumo, más rápido desarrollan dependencia y más rápido progresa el síndrome.

Dosis diarias de 180 mg durante 11 a 12 días pueden ser suficientes para reproducir el síndrome. Los síntomas inician después de 1 a 3 días de haber suspendido el consumo, el pico se da entre el 2 y 6 día y tiene una duración promedio de 4 a 14 días. Esto está íntimamente ligado a la persistencia en el consumo y al incremento gradual de las dosis empleadas (13).

### Síndrome de Hiperemesis

Caracterizado por náuseas y vómitos que no responden al manejo con antieméticos pero sí a baños con agua caliente. Se presenta en individuos que consumen marihuana en dosis altas de forma crónica y desaparece cuando se detiene el consumo, aún no está descrito el mecanismo fisiopatológico de este síndrome pero se han propuesto factores como predisposición genética, perturbaciones de la termorregulación y la disminución del peristaltismo entérico que puedan actuar como factores emetógenos (13).

Tampoco está claro el porqué los síntomas mejoran con baños de agua caliente, se cree que la vasodilatación cutánea que produce el calor genera un 'Síndrome de robo cutáneo' en el que hay una redistribución de flujo sanguíneo desde la circulación esplácnica hacia la piel (13).

## Aplicaciones terapéuticas de la marihuana

### Canabinoides en los procesos inflamatorios

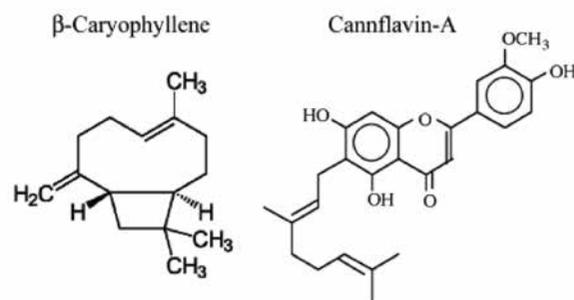
#### Mecanismos de acción

El efecto anti inflamatorio de los canabinoides se da a través de su acción sobre los receptores CB2. Estos están localizados principalmente en las células del sistema inmune, bazo, timo y amígdalas. También se ha demostrado su presencia en el sistema nervioso central y tejidos periféricos. Un ejemplo de esto es el compuesto  $\beta$ -cariofileno, derivado del aceite de marihuana, que se une al receptor CB2 e inhibe la expresión de  $TNF\alpha$  e  $IL-1\beta$  en sangre periférica.

El canabidiol (CBD) es el compuesto no psicoactivo más abundante de *Cannabis sativa*. Recientemente se ha

evidenciado su efecto anti inflamatorio en diversas patologías como la artritis, donde disminuye la inflamación articular, probablemente por la capacidad de reducir la liberación de  $TNF\alpha$  de los sinoviocitos. La administración oral de CBD también ha demostrado efecto al disminuir el dolor neuropático y la inflamación intestinal, suprimiendo la actividad de la ácido graso amidrohidrolasa, incrementando las concentraciones de anandamida, que tiene efectos antiinflamatorios.

La canflavina A, otro compuesto de la planta, es 30 veces más efectiva que la aspirina en inhibir la prostaglandina E2 (8).



**Figura 2.** Compuestos no canabinoides de *Cannabis sativa*. Con el permiso de Heather AC. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. BJP. 2001;178:101-106.*

### Inflamación intestinal

Las enzimas COX 1 y COX 2 están involucradas en la producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Recientemente se ha correlacionado el cáncer de colon con la sobreexpresión de la enzima COX 2, situando a los inhibidores de esta como posibles agentes terapéuticos. Por esto y al igual que el sistema endocannabinoide del organismo, muchos componentes de la marihuana (THC, ácido tetrahydrocannabinólico, canabidiol, ácido canabidiólico, canabigerol y ácido canabigerólico), han demostrado tener actividad antiinflamatoria, afectando la actividad de las enzimas COX, siendo benéficos para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria y del cáncer colorrectal. Adicionalmente, estos componentes tienen la capacidad de afectar la actividad de los AINES, por medio de la modulación enzimática de la COX (12).

Los canabinoides inducen un cambio en el balance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, a través de las células Th2, aumentando la inmunidad humoral pero suprimiendo la celular. Además de esto, modula la proliferación de las células B, T, NK y la producción

de anticuerpos y citoquinas que regulan las funciones de las células del sistema inmune. Por esto se ha usado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de forma inhalada y oral, como medida antiinflamatoria y antidiarreica (14, 15).

### Otras aplicaciones

En cuanto a patologías como la diabetes mellitus, el CBD atenúa la inflamación inducida por la hiperglicemia, específicamente reduciendo la superóxido mitocondrial, la iNOS, el NF- $\kappa$ B y diversos factores celulares (16).

Otro potencial terapéutico del CBD y del THC puede atribuirse a sus efectos sedantes y analgésicos, que han demostrado efectos positivos en pacientes a los cuales se les administró THC y CBD en spray intranasal, además de mejorar el patrón de sueño (16).

### Terapia en el cáncer de próstata

El tejido prostático sobreexpresa receptores CB1 y 2, los cuales al ser estimulados dan como resultados efectos anti-androgénicos; disminución de la viabilidad celular y de la expresión del receptor de andrógenos, aumento de la apoptosis y emisión del antígeno prostático específico, con el fin de evitar la progresión del cáncer de próstata. Los agonistas cannabinoides utilizados en el tratamiento como WIN-55.212-2, detiene las células en fase G0/G1 del ciclo celular; induce p53 y genes p27/KIP1, regulación a la baja de las ciclinas D1, D2, E, disminución en la expresión de cdk-2, 4 y 6 y disminución en la expresión de la proteína de DP1 y DP2.

Por otro lado, la distribución de los receptores cannabinoides proporciona una explicación anatómica de los efectos analgésicos de los mismos. La activación de los receptores CB1 presinápticos en diferentes regiones cerebrales o en vías aferentes primarias, inhiben la liberación de neurotransmisores por disminución de la conductancia de calcio y aumento de la conductancia de potasio, es decir, suprimen el efecto nociceptivo (17).

### Efectos en la aterosclerosis e inflamación cardiovascular

Un deterioro en la actividad y/o muerte celular endotelial desempeña un papel crítico en el desarrollo de la disfunción vascular asociado con insuficiencia cardíaca congestiva, complicaciones diabéticas, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y aterosclerosis. La inhibición del receptor CB1 es benéfica en aterosclerosis e inflamación

cardiovascular. Los efectos de la activación del receptor CB1 con el endocannabinoide anandamida (AEA) o agonista sintético HU210 incluyen la activación de p38, c-Jun, MAP quinasa (MAPKs), muerte celular y generación de ROS en las células endoteliales de las arterias coronarias. En condiciones patológicas cuando la vía de síntesis endocannabinoide o metabólica se desequilibran por inflamación excesiva o estrés oxidativo, contribuyen al desarrollo de disfunción endotelial y fisiopatología de las múltiples enfermedades cardiovasculares (shock séptico, hemorrágico, cardiogénico y falla cardíaca) al activar los receptores CB1. En contraste, la activación de los receptores CB2 en células endoteliales inflamatorias parecen atenuar la inflamación vascular (18-20).

### Uso como antiemético

Los estudios muestran que los cannabinoides tienen varias vías de actividad en la regulación de los mecanismos eméticos a través del agonismo de receptores CB1, pueden inhibir la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico en las aferencias vagales que llegan al tallo cerebral o estimular la actividad de interneuronas inhibitorias presentes en el núcleo del tracto solitario, esto resultaría en una menor activación del área postrema y el núcleo motor del nervio vago, por lo que las respuestas viscerales motoras y la liberación de sustancias pro-eméticas se vería reducida (21-23).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento muestran que en general los cannabinoides tienen una mejor actividad antiemética que los antagonistas de los receptores D2 de dopamina en cuanto a la frecuencia y severidad de los episodios de emesis inducidos por quimioterapia con cisplatino. Sin embargo hace falta evidencia que permita efectuar una comparación eficaz con otras alternativas de manejo, como los antagonistas de los receptores de serotonina 5 HT3. Estudios en animales demuestran que el  $\Delta^9$ -THC a bajas dosis es capaz de inhibir los efectos eméticos que produce la serotonina a nivel de SNC, para neutralizar también los mecanismos periféricos se necesitaron dosis más altas, sin embargo se encontró que la administración conjunta de carbidopa (inhibidor de la conversión de precursores de serotonina) permitía alcanzar el efecto deseado con dosis reducidas. El  $\Delta^9$ -THC es capaz de atenuar el efecto del cisplatino en la inducción de la expresión genética a nivel de tallo cerebral, de sustancias que favorecen la emesis, por lo que disminuye de manera importante la actividad emética tanto en la fase aguda como en la tardía de la terapia con cisplatino (24).

## Discusión y conclusiones

Sería de interés llevar a cabo más ensayos clínicos acerca de los cannabinoides y su aplicación en la medicina, así como agonistas de los mismos para ser utilizados de manera racional con las respectivas dosis y en las diferentes patologías. Aunque en general se considera a la marihuana como una sustancia de abuso (25), es posible evidenciar grandes beneficios si se le otorga un uso terapéutico en patologías como el cáncer, el tratamiento del dolor agudo y crónico, su acción antiinflamatoria o su papel modulador de las vías eméticas, que puede abrir muchos caminos hacia la mejora de las pautas terapéuticas actuales y el uso de los medicamentos vigentes. Igualmente, es relevante conocer los posibles efectos médicos que nos brindan los antagonistas CB1 sobre la disfunción cardiovascular, en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, en donde no se ha profundizado lo suficiente y se hace necesario cada día al ser patologías muy comunes en la sociedad actual (26).

## Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada y sus docentes por el apoyo brindado a nuestra formación profesional.

## Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

- Rodríguez A. Correlaciones históricas: Bosquejo histórico y uso social de la marihuana. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.* 2012;55(5):48-53.
- Molina M. El cannabis en la historia: Pasado y presente. *Cult. drog.* 2008;13(15):95-110.
- Cannabis, una planta con historia. *La Reserva*; [actualizado 14 Oct 2007; citado 10 Sept 2012]. Disponible en: <http://www.lareserva.com/home/cannabis>
- NCBI. Taxonomy Browser. Cannabis sativa taxonomy. [citado 12 Sept 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=3483>
- Grant I, Hampton J, Gouaux B, Wilsey B. Medical Marijuana: Clearing Away the Smoke. *Open Neurol J.* 2012;6:18-25.
- Esguerra JC, Perdomo JF, Peñaloza S, Wilches JD, Campo MF, Perfetti M, et al. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar. Colombia. 2011.
- Netzahuacoyotzi C, Muñoz G, Martínez I, Florán B, Limón I. La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed.* 2009;20:128-153.
- Ashton H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psych.* 2001; 178:101-106.
- Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the Cyclooxygenase Inhibiting Effects of Six Major Cannabinoids Isolated from Cannabis sativa. *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34(5):774-778.
- Watanabe K, Motoya E, Matsuzawa N, Funahashi T, Kimura T, Matsunaga T, et al. Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology.* 2005;206(3):471-478.
- Torres G, Fiestas F. Efectos de la marihuana en la cognición: Una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2012;29(1):127-34.
- Guindon J, Hohmann A: The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(6):403-421.
- Patterson D, Smith E, Monahan M, Medvez A, Haggerty B, Krjger L, et al. Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: a case series and paradoxical pathophysiological explanation. *JABFM.* 2010; 23(6):790-793.
- Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, Endocannabinoids, and Related Analogs in Inflammation. *The AAPS Journal.* 2009; 11(1):109-119.
- Naftali T, Bar L, Yablekovitz D, Half E, Konikoff FM. Treatment of crohn ' s disease with cannabis : an Observational study. *IMAJ.* 2011; 13:455-458.
- Sacerdote P, Martucci C, Vaccani A, Bariselli F, Panerai AE, Colombo A, et al. The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol.* 2005; 159(1-2):97-105.
- Ramos JA, Bianco FJ. The role of cannabinoids in prostate cancer: Basic science perspective and potential clinical applications. *Indian J Urol.* 2012; 28(1):9-14.
- Rajesh M, Mukhopadhyay P, Haskó G, Liaudet L, Mackie K, Pacher P. Cannabinoid-1 receptor activation induces reactive oxygen species-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase activation and cell death in human coronary artery endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010; 160(3):688-700.
- McCullum L, Howlett AC, Mukhopadhyay S. Anandamide-mediated CB1/CB2 cannabinoid receptor-independent nitric oxide production in rabbit aortic endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321(3):930-937.
- Rezkalla SH, Sharma P, Kloner R. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emer Med.* 2003; 42(3):365-369.
- Darmani N, Jhonson J. Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 488:201-212.
- Darmani N. Mechanisms of Broad-Spectrum Antiemetic Efficacy of Cannabinoids against Chemotherapy-Induced Acute and Delayed Vomiting. *Pharmaceuticals.* 2010; 3:2930-2955.
- Tramer M, Carroll D, Campbell F, Reynolds D, Moore R, McQuay H. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001; 323:1-8.
- Ray A, Griggs L, Darmani N. Delta 9-tetrahydrocannabinol suppresses vomiting behavior and Fos expression in both acute and delayed phases of cisplatin-induced emesis in the least shrew. *Behav. Brain Res.* 2009; 196(1):30-36..
- Grinspoon L. On the pharmaceuticalization of marijuana. *INT J DRUG POLICY.* 2001;12:377-383
- Bostwick JM, Reisfield GM, DuPont RL. Medicinal Use of marijuana. *The NEJM.* 2013; 366-368.

## CARDIOTOXICIDAD Y NEUROTOXICIDAD POR ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

JUAN S. MONTOYA M.<sup>1</sup>, JUAN C. MURILLO R.<sup>1</sup>, JULIANA A. ARTEAGA Q.<sup>1</sup>, BEATRIZ PESCADOR VARGAS MSc<sup>2</sup>.

### Resumen

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) son un grupo antiguo de medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión a pesar que en la actualidad han sido ampliamente reemplazados por moléculas modernas con mejor perfil farmacológico, la intoxicación por ADTs continúa entre las causas más frecuentes de envenenamiento intencional a la par con el paracetamol, las benzodiazepinas y el alcohol. La intoxicación por estos compuestos se ha probado altamente peligrosa y en muchos casos mortal, debido a los diversos mecanismos de acción de estos compuestos como inhibidores eficaces de la recaptación de noradrenalina y serotonina en la membrana presináptica, e interacciones sobre los receptores alfa adrenérgicos y muscarínicos, además de un efecto directo sobre la estabilidad de la membrana celular. En esta revisión se discute la farmacocinética y Toxicocinética; la presentación clínica enfatizando en los efectos adversos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y la cardiotoxicidad.

**Palabras clave:** Antidepresivos Tricíclicos, Envenenamiento, Toxicodinámica, Farmacodinámica

## TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS POISONING: CARDIOTOXICITY AND NEUROTOXICITY

### Abstract

Tricyclic antidepressants (TCAs) are an old group of drugs used in the treatment of depression and, although at present have been largely replaced by modern molecules with better pharmacological profile, ADTs poisoning remains among the most frequent causes of intentional poisoning along with paracetamol, benzodiazepines and alcohol. Poisoning by these compounds has proven extremely dangerous and often fatal, due to the different mechanisms of action of these compounds as effective inhibitors of the reuptake of norepinephrine and serotonin in the presynaptic membrane, and interactions on alpha-adrenergic and muscarinic receptors in addition to a direct effect on the stability of the cell membrane. This review discusses the pharmacokinetics and toxicokinetics, clinical presentation emphasizing the adverse effects on the CNS and cardiotoxicity.

**Key words:** Tricyclic antidepressants, Poisoning, Toxicokinetics, Pharmacokinetics

---

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

<sup>2</sup> Docente Biomédica Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

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

## Introducción

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) representan un grupo antiguo de antidepresivos que fueron utilizados ampliamente en el tratamiento de la depresión (1). El nombre de "tricíclicos" hace alusión a la estructura química consistente en tres anillos. Estos agentes han sido reemplazados en la actualidad por antidepresivos más modernos, que conservan la potencia de los ADTs pero con un margen de seguridad más amplio y menores efectos adversos, no obstante, en la actualidad, causan más muertes por sobredosis de medicamentos consumidos en forma intencional que cualquier otro grupo de medicamentos (2). Los ADTs aún son utilizados en la depresión, sin embargo, son más comunes en el tratamiento de condiciones como el insomnio, los dolores neuropáticos, desórdenes generalizados de ansiedad, bulimia nerviosa, y el desorden disfórico premenstrual (2). Entre éstos se incluyen compuestos tricíclicos tradicionales como la imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, trimipramina, protriptilina y la clomipramina (1).

El mecanismo de acción de los ADTs se basa en la inhibición de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina en la membrana presináptica y de ésta forma, incrementar la concentración de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica (1). Todos los ADTs son antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de acetilcolina aunque con distintas afinidades. El bloqueo muscarínico es el responsable de los efectos adversos anticolinérgicos centrales y periféricos. Los ADTs también antagonizan los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos periféricos produciendo vasodilatación e hipotensión ortostática. El efecto de estabilización de la membrana producido por los ADTs, es el directo responsable de las anomalías en la conducción cardíaca que ocurren incluso a dosis terapéuticas, y que seguido de una sobredosis, representa el principal mecanismo principal de cardiotoxicidad (2).

Por último, el estudio en animales ha demostrado que los ADTs tienen interacciones con el receptor clorideionoforo de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el encéfalo (2).

## Epidemiología

En 1959 se presentó al mundo el primer reporte de los efectos adversos de intoxicación por ADTs, esto es, dos años después que su utilidad clínica se hubiese dilucidado en 1957 (3). En la actualidad, los ADTs son reconocidos como una de las sustancias mayormente implicadas en la sobredosis intencional a la par con el paracetamol, las benzodiacepinas y el alcohol (4). Los pacientes con

sobredosis de ADTs tienen altas tasas de hospitalizaciones en comparación a los intoxicados por inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), 78.7% versus 64.7%, y mayor número de desenlaces fatales con respecto al mismo grupo farmacológico (0.73 versus 0.14%) (5). De acuerdo a la Asociación Americana de Centros para el Control del Envenenamiento, en 2006 se reportaron 5,830 casos de sobredosis por ADTs; 1,483 fueron sobredosis intencionales (6). De igual modo, existe fuerte evidencia que el número de muertes son mayores para las prescripciones médicas por tricíclicos que por otros antidepresivos (6).

En un estudio publicado en 2004, el uso de antidepresivos en niños se incrementó del 1.6% en 1998 a 2.4% en 2002, esto es, un incremento del 49% (7). En el transcurso del estudio, el crecimiento en el uso fue más marcado en las niñas (68%) que entre los niños (34%) y, por cada sexo respectivamente, el crecimiento fue mayor entre niños más jóvenes y niñas de mayor edad. En los 5 años que duró el estudio, los SSRI fueron los antidepresivos más formulados, sin embargo, los tricíclicos continúan teniendo un uso importante.

En octubre de 2003, la FDA publicó una serie de advertencias referentes al riesgo emergente de utilización de ADTs y SSRI para fines suicidas en la población pediátrica y adolescente, y medidas que incluían la rotulación de "caja negra" que indica un aumento en el pensamiento suicida con el consumo del medicamento, una guía informativa contenida dentro de la caja, y la inclusión de resultados de estudios controlados en pacientes pediátricos. Algunos estudios en el último año han mostrado que dichas advertencias han tenido como consecuencia la disminución del número de diagnósticos y tratamiento de la depresión, así como del ajuste de dosis en estos pacientes (8, 9).

## Farmacocinética y Toxicocinética

Los ADTs son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal y tienen metabolismo de primer paso. Tienen alta unión a proteínas y poseen un gran volumen de distribución, resultando en una vida media de eliminación que generalmente excede las 24 horas (en el caso de la amitriptilina, de 31 a 46 horas). Luego del metabolismo por las enzimas hepáticas, los metabolitos (algunos con actividad farmacológica) son conjugados y excretados por los riñones (10).

La ingestión de grandes cantidades de tricíclicos altera la farmacocinética de distintas formas. En primer lugar,

la absorción gastrointestinal puede retrasarse debido a la inhibición del vaciamiento gástrico, además del papel de la recirculación enterohepática en prolongar la eliminación. La unión del fármaco a proteínas puede disminuirse en depresión respiratoria debido a la acidosis resultante, lo que reduce la afinidad para la unión. Estas diferencias en la farmacocinética se ilustran en la gráfica 1.

Los efectos tóxicos de los tricíclicos son causados por las siguientes propiedades farmacológicas:

1. Inhibición de la recaptación de noradrenalina en las terminales nerviosas;
2. Bloqueo directo de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos;
3. Acción anticolinérgica;
4. Estabilización de la membrana o un efecto similar al de la quinidina en el miocardio (9).

### Manifestaciones Clínicas

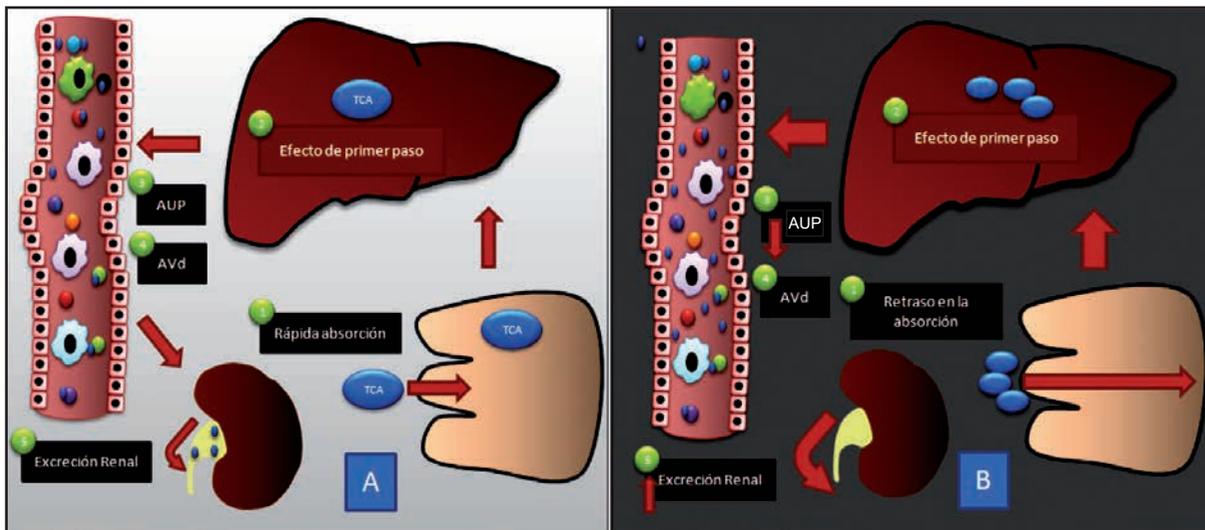
Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por tricíclicos pueden ser agrupadas de acuerdo a sus efectos en el sistema autónomo periférico, esto es, sus efectos anticolinérgicos a nivel del sistema cardiovascular, en el sistema nervioso central y sobre otros sistemas (11). Los principales efectos adversos se resumen en la Tabla 1.

### Manifestaciones sobre el Sistema Nervioso Central

Las manifestaciones en el SNC se basan principalmente en cuatro efectos farmacológicos de los ADTs: El efecto farmacológico de la inhibición de recaptación de monoaminas, tanto en las terminales nerviosas serotoninérgicas como noradrenérgicas, además poseen propiedades anticolinérgicas y sobre receptores muscarínicos, un efecto sobre canales de sodio, que afecta principalmente al corazón y un bloqueo sobre receptores alfa-adrenérgicos explicaría la hipotensión observada en la intoxicación por estos compuestos (11).

### Manifestaciones frecuentes

Desde los primeros reportes en la literatura, centrados en los efectos sobre el sistema nervioso central de la intoxicación por ADTs, se hizo especial énfasis en las similitudes con una intoxicación por compuestos antimuscarínicos; las cuales incluyen midriasis, xerostomía y taquicardia (12). Los movimientos coreicos fueron descritos hasta en un 43% de los primeros reportes de casos, no obstante, esta cifra actualmente es mucho menor debido a la magnitud de la ingestión y a la reducción de coingestión de ADTs con otros compuestos, en especial, benzodiacepinas (13). Puede desarrollarse un estado de coma, pero esta tiende a ser breve, de dos horas en un tercio de los casos y dos tercios de 24 horas. Por último, las convulsiones generalizadas tónico-clónicas o grand



**Figura 1.** Farmacocinética y Toxicocinética de los ADTs. A. Farmacocinética normal. B. Toxicocinética. AUP, alta unión a proteínas; AVd, alto volumen de distribución. Modificado de Agrawal P, Nadel E, Brown D. Tricyclic Antidepressant Overdose. *J Emerg Med.* 2008; 34(2): 321-325.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de la intoxicación por ADTs.

Sistema cardiovascular	Sistema nervioso central	Efectos anticolinérgicos
Taquicardia sinusal Prolongación del segmento PR, del complejo QRS o aumento del QTc Bloqueo cardíaco Vasodilatación Hipotensión Shock cardiogénico Fibrilación o taquicardia ventricular Asistolia	Mareo Coma Convulsiones Signos piramidales Rigidez Delirium Depresión respiratoria Oftalmoplejía	Xerostomía Diplopía Midriasis Retención urinaria Ausencia del peristaltismo Pírexia Mioclonías

mal, se han descrito hasta en un 4% de los casos, es una complicación grave de la intoxicación y es de inicio temprano, con poca probabilidad de presentarse luego de 12 horas desde el inicio del cuadro (14).

### Manifestaciones poco frecuentes

Puede presentarse una oftalmoplejía externa, manifestada como un estrabismo divergente, en algunos pacientes, en especial en aquellos que cursan por un estado de coma secundario a la intoxicación (11). También han sido reportados casos de oftalmoplejía internuclear (15), parálisis de la mirada (16), reacciones distónicas (17) y síndrome serotoninérgico (18). Existe el riesgo teórico de desarrollar hiponatremia, debido al papel de la serotonina en la secreción de hormona antidiurética (ADH), efecto adverso que es más común con los SSRI. Existen múltiples reportes de caso que relacionan la intoxicación por ADTs con la pérdida de reflejos del tronco cerebral (20-22). Otros efectos menos reportados son atrofia cerebelar asociada a síndrome serotoninérgico (23), síndrome neuroléptico maligno (24), y neuropatía periférica con el uso terapéutico de amitriptilina.

### Manifestaciones tardías en el SNC

Entre las manifestaciones tardías se ha descrito el desarrollo de delirium en la etapa de recuperación, en especial, en intoxicaciones severas (25). El mecanismo es incierto, y no responde a la administración de fisostigmina, una terapia específica para intoxicación por anticolinérgicos. Se ha descrito una clínica similar aunque menos severa, con el uso terapéutico de antidepresivos, el mecanismo se debe al exceso de monoaminas a nivel central más que a un efecto antimuscarínico (11).

### Cardiotoxicidad de los ADTs

La toxicidad cardiovascular aguda es la principal responsable de la morbilidad y mortalidad atribuida a los

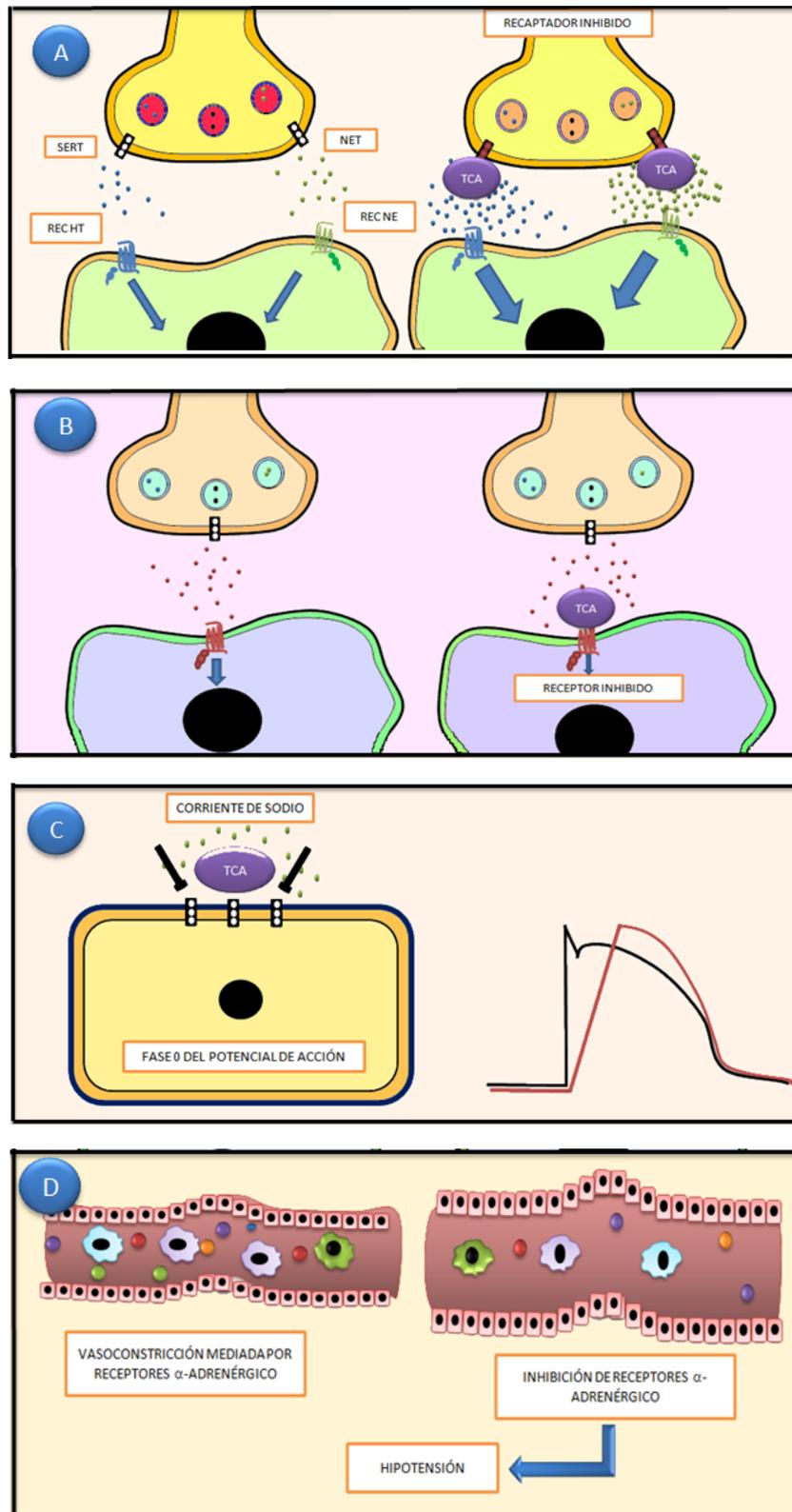
ADTs. La prolongación de los intervalos PR, QRS, y QT se pueden ver tanto en dosis terapéuticas como en intoxicaciones por estos medicamentos. De la prolongación del QT, se puede decir que se presenta a expensas de la despolarización más no de la repolarización. Dado que los ADT poseen efecto antimuscarínico y vasodilatador, se induce una taquicardia sinusal (120 - 160 latidos por minuto), que es la disritmia más frecuentemente asociada a la intoxicación por ADT y usualmente no causa compromiso hemodinámico, otras alteraciones resultan ser mucho más raras y se estudiarán más adelante: Torsade de Pointes (TPD) y el patrón electrocardiográfico del Síndrome de Brugada (34).

Por otro lado, la taquicardia ventricular es la arritmia más letal en estos casos, y ocurre más frecuentemente en pacientes con prolongación del QRS o con hipotensión. Aparte de ello es importante aclarar que TDP no ocurre frecuentemente en eventos de tipo agudo, por el contrario es más frecuente en personas con dosis terapéuticas de ADT (35).

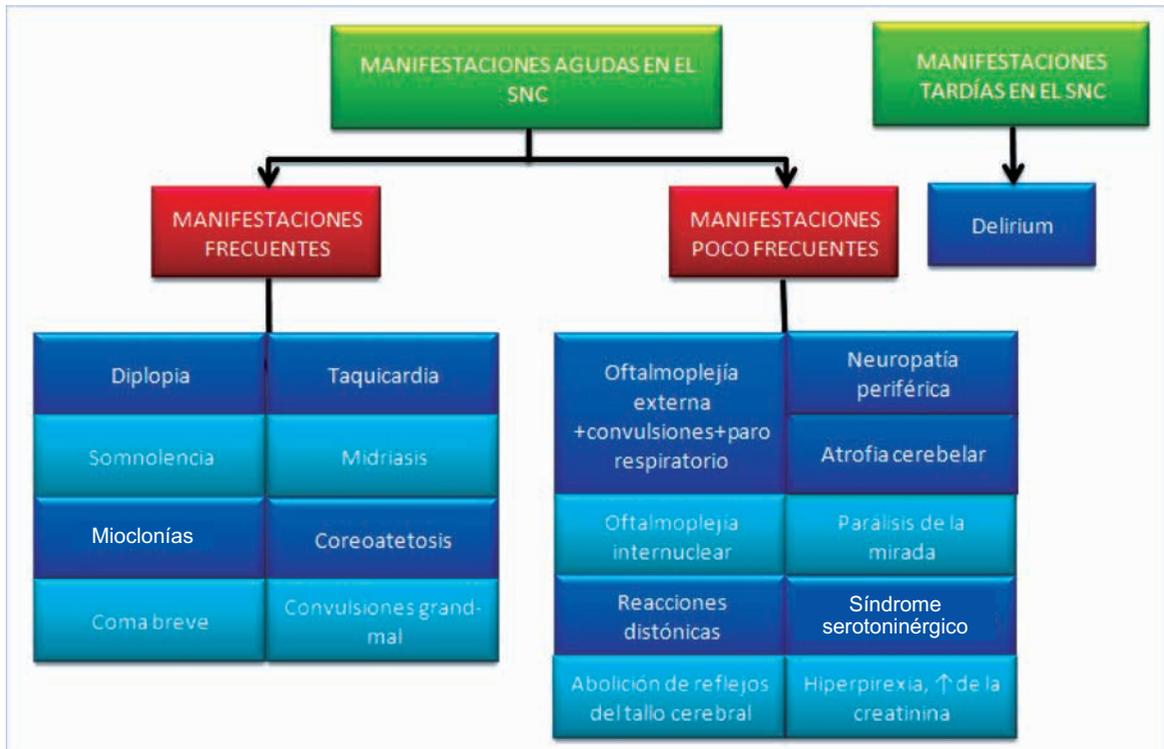
La hipotensión refractaria es aparentemente la causa más frecuente de muerte por intoxicación por ADT. La etiología de la misma es multifactorial y resulta de la depresión miocárdica explicada más adelante, lo que disminuye la entrada de calcio al cardiomiocito, disminuyendo la contractilidad (35).

Junto con ello, se genera vasodilatación por el efecto antiadrenérgico que tienen los ADT, pudiendo contribuir por el mismo mecanismo a la presentación de hipotensión ortostática (1).

La intoxicación con ADT se da porque estos bloquean los canales rápidos de sodio, aunque se cree que la prolongación del intervalo del QT se puede deber también al bloqueo de canales de potasio. Se encontró que los factores de riesgo para el desarrollo de la TDP y de la prolongación del intervalo QT, son: Antecedente de



**Figura 2.** Efectos farmacológicos de los ADTs. Modificado de Agrawal P, Nadel E, Brown D. Tricyclic Antidepressant Overdose. *J Emerg Med.* 2008; 34(2): 321-325.



**Figura 3.** Manifestaciones de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos en el SNC.

síndrome de QT largo, edad, género femenino, enfermedad metabólica o cardiovascular, hipokalemia y administración conjunta de medicamentos que prolonguen en intervalo QT. Sin embargo la TDP sigue siendo rara debido a la taquicardia prominente (36).

En primera instancia, las mujeres tienen intervalos QT más prolongados que los hombres, aparte de ello, el intervalo QT es más largo en la primera etapa del ciclo menstrual. Por otro lado, el riesgo de enfermedad coronaria aumenta en la vejez, aunado a ello está el consumo de varios medicamentos en esta edad y los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica que cursan con el aumento de la edad. Es de anotar, que las interacciones farmacológicas que puedan resultar de la administración de varios medicamentos, puede incrementar las concentraciones de fármacos que prolongan el intervalo QT. Asimismo, el desequilibrio hidroelectrolítico, producto del uso de diuréticos o secundario a episodios eméticos y diarrea también pueden contribuir al desarrollo de estas manifestaciones. Enfermedades tales como la falla cardíaca congestiva, arritmias previas, infarto previo, bradicardia, son todos factores que pueden desencadenar ese cuadro en pacientes que consuman ADT (36).

El síndrome de Brugada es una canalopatía cuya etiología es una mutación en el gen SCN5A que codifica para una subunidad del canal de sodio (INa) de los cardiomiocitos. Sin embargo esta mutación ocurre sólo en el 18 al 30% de los casos del síndrome, lo que justifica otras alteraciones en otros genes como es el caso de CACNA1c que codifica para la subunidad alfa del canal de calcio tipo L (37).

Este síndrome posee características electrocardiográficas particulares que orientan su diagnóstico, a partir del cual se pueden diferenciar tres patrones diferentes. Un estudio comparó los pacientes intoxicados que desarrollaron los signos electrocardiográficos mencionados, y los que no, encontrando que es una presentación inusual de esta intoxicación, que si bien no acarrea muertes o disrritmias, si aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones propias de la intoxicación, como prolongación del intervalo QRS, hipotensión, convulsiones. En este mismo estudio se evidenció que la nortriptilina y no la amitriptilina estaban más relacionadas con la presentación de los signos de este síndrome, de lo que se puede inferir que el riesgo de desarrollar los signos en el electrocardiograma del Síndrome de Brugada son diferentes para cada antidepresivo tricíclico (38).



**Figura 4.** Patrón característico de la Torsade de Pointes. Tomado de Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic Antidepressants, QT Interval Prolongation, and Torsade de Pointes. *Psychosomatics*. 2004; 45:371–377.

## Manejo

### Reducción de la Absorción

Se ha demostrado que el lavado gástrico tiene mejores resultados en pacientes obnubilados dentro de la primera hora de la ingesta de la sustancia. En el caso de intoxicación por ADTs, el 9% de las personas intoxicadas que se les ha practicado el lavado gástrico han logrado tener una recuperación satisfactoria, igualmente el lavado gástrico junto con el suministro de carbón activado no mostró ninguna diferencia con el uso único de carbón activado en los resultados clínicos (10).

El carbón activado puede reducir la absorción de los tricíclicos y los beneficios han sido descritos tanto en dosis únicas como en múltiples dosis. Aunque se ha reportado que una sola dosis de carbón activado es suficiente para reducir la absorción de éstos, hay autores que han encontrado una reducción de los tricíclicos cuatro horas después de haber sucedido la intoxicación (10). Sin embargo, existen estudios de casos que demuestran que una dosis única no generó ninguna respuesta en el patrón de absorción de los tricíclicos, señalando que la dosis suministrada estuvo entre 10 g y 20 g (11). Se han realizados estudios que muestran que la utilización de dosis múltiples de carbón activado aceleran la eliminación de los antidepresivos mientras que otros estudios realizados con las dosis terapéuticas no han logrado confirmar la utilidad del uso de dosis múltiples (11). Dos estudios realizados con seis pacientes intoxicados, a los que se les suministro dosis múltiples como régimen de desintoxicación, no aportó evidencia que apoyara un efecto significativo en la eliminación (39).

### Alcalinización

El uso de bicarbonato de sodio en intoxicaciones por ADTs ha demostrado tener efectos benéficos. Se realizó un estudio donde se trató con éxito cinco niños con arritmias inducidas por tricíclicos, con la administración

de bolos de bicarbonato de sodio y posteriormente se confirmó su efecto antiarrítmico en un trabajo experimental con perros. Por medio del trabajo con perros también se ha demostrado la reducción en la duración del QRS, la cardioversión de arritmias y un aumento en la presión arterial (40).

En un estudio realizado en 21 pacientes, la hipotensión se corrigió en 20 (96%) de los pacientes que fueron tratados con bicarbonato de sodio y la prolongación del QRS fue corregida en 39 de 49 (80%) pacientes. Efectos similares se dieron con la alcalinización por medio de la hiperventilación, sin embargo, no es recomendable el uso de las dos técnicas, dado que puede resultar en una alcalosis profunda, que se asocia a altas tasas de mortalidad (35).

### Tratamiento antiarrítmico

Los fármacos antiarrítmicos deben ser evitados y la corrección de la hipoxia, hipotensión y acidosis reducen los efectos cardiotoxicos de los ADTs. Sin embargo, en caso de utilizar fármacos antiarrítmicos, es importante evitar aquellos que exacerben los efectos cardíacos de los ADTs. Los antiarrítmicos clase 1a (quinidina, procainamida, disopiramida) y los clase 1c, como la flecainida, prolongan la despolarización de manera similar que los ADTs. De la misma manera, los de la clase 3 como la amiodarona prolongan el intervalo QT y puede predisponer a arritmias (36).

La lidocaína ha sido efectiva en el tratamiento de pacientes intoxicados que desarrollan ectopismos ventriculares frecuentes, aunque en algunos pacientes éstos persisten hasta 72 horas después (37).

La fenitoína pertenece al grupo 1b y a diferencia de los de los grupos 1a y 1c, puede aumentar la duración de la fase 0 de la despolarización. Se ha reportado el éxito en el tratamiento de arritmias ventriculares con el uso de este fármaco (38). En un estudio realizado en 10 pacientes se

demonstró la corrección de los defectos de conducción en 5 pacientes dentro de 46 minutos y en los 5 pacientes restantes dentro de las 14 horas siguientes (39).

El uso de betabloqueadores puede reducir la contractilidad miocárdica y también se ha reportado como tratamiento efectivo en arritmias en seres humanos y animales y en todos los casos causó un marcado descenso en la presión arterial.

### Eliminación del fármaco

Fragmentos de anticuerpos específicos contra tricíclicos han sido desarrollados y su eficacia en la reversión de la cardiotoxicidad en animales se ha demostrado por diferentes estudios (46, 47). Sin embargo, son necesarios grandes cantidades de estos fragmentos y en la actualidad su uso está limitado debido a su costo y a la posibilidad de efectos tóxicos renales (47). Un reporte de caso de su uso clínico mostró una mejora en el intervalo QT y en el QRS, pero con el bicarbonato de sodio se producen los mismos efectos.

Los ADTs tiene un amplio volumen de distribución lo cual limita los métodos diseñados para aumentar su eliminación del espacio intravascular. El tratamiento de 8 pacientes con hemoperfusión no removió más de 3.1% del estimado de la dosis ingerida y otros también han descrito extracciones pequeñas de ADTs por hemoperfusión. Otras técnicas como diuresis forzada, diálisis peritoneal y hemodiálisis no parecen ser de utilidad (45, 48).

### Bibliografía

- Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, seventh edition. McGraw-Hill 2002.
- Liebelt EL. An Update on Antidepressant Toxicity: An Evolution of Unique Toxicities to Master. *Clin Ped Emerg Med.* 2008; 9:24-34.
- Lancaster NP, Foster AR. Suicidal attempt by imipramine overdose. *BMJ* 1959; 1:338-339.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila).* 2007; 45(8):815-917.
- McKenzie M, McFarland B. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoeconomic Drug Saf.* 2007; 16:513-523.
- Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; 310:221-224.
- Gelenberg AJ, Simmons VA. Trends in the use of antidepressants in a national sample of commercially insured pediatric patients, 1998-2002. *Psychiatr Serv* 2004; 55:387-391.
- Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin A, Rosenheck RA, Martin EG, et al. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns?. *Psychiatr Serv.* 2010; 61(1):11-16.
- Barry CL, Busch SH. News coverage of FDA warnings on pediatric antidepressant use and suicidality. *Pediatrics.* 2010; 125(1):88-95.
- Kerr G, McGuffie A, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review *Emerg Med J.* 2001; 18(4):236-241.
- Bateman G. Tricyclic antidepressant poisoning: Central nervous system features and management. *Toxicol Rev.* 2005; 24(3):181-186.
- Noble J, Matthew H. Acute poisoning by tricyclic antidepressants: clinical features and management of 100 patients. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1969; 2: 403-421.
- Starkey IR, Lawson AAH. Poisoning with tricyclic and related antidepressants: a ten-year review. *Q J Med.* 1980; 49: 33-49
- Agrawal P, Nadel E, Brown D. Tricyclic Antidepressant Overdose. *The Journal of Emergency Medicine.* 2008; 34(2):321-325.
- von Stuckrad-Barre S, Wekerle G, Pfeifferkorn T, Strupp M. External ophthalmoplegia caused by amitriptyline poisoning. *Nervenarzt.* 2002; 73(2):174-176.
- Delaney P, Light R. Gaze paresis in amitriptyline overdose. *Ann Neurol.* 1981; 9(5):513.
- Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants—a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry.* 2010; 22(3):148-156.
- Héritier Barras AC, Walder B, Seeck M. Serotonin syndrome following Methylene Blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(12):1412-3.
- Coupland CA, Dhiman P, Barton G, Morriss R, Arthur A, Sach T, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess.* 2011; 15(28):1-202.
- Roberge RJ, Krenzlok EP. Prolonged coma and loss of brainstem reflexes following amitriptyline overdose. *Vet Hum Toxicol.* 2001; 43(1):42-4.
- Yang KL, Dantzer DR. Reversible brain death. A manifestation of amitriptyline overdose. *Chest.* 1991; 99(4):1037-8.
- White A. Overdose of tricyclic antidepressants associated with absent brain-stem reflexes. *CMAJ.* 1988;139(2):133-4
- Fujino Y, Tsuboi Y, Shimoji E, Takahashi M, Yamada T. Progressive cerebellar atrophy following acute antidepressant intoxication *Rinsho Shinkeigaku.* 2000; 40(10):1033-7.
- Toro-Chico P, Gil I, Pérez M. Neuroleptic malignant syndrome in association with tricyclic antidepressants. *Farm Hosp.* 2006; 30(4):261-2
- Duggal HS. Delirium associated with amitriptyline/fluconazole drug. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003; 25(4):297-8.
- Güloglu C, Orak M, Ustündag M, Altuncu YA. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2011; 28(4):296-9
- Foulke GE. Identifying Toxicity Risk Early After Antidepressant Overdose. *Am J Emerg Med.* 1995; 13(2):123-6.
- Emerman CL, Connors Jr AF, Burma GM. Level of consciousness as a predictor of complications following tricyclic overdose. *Ann Emerg Med.* 1987; 16: 326-30
- Hulten B-A, Adams R, Askenasi R, et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30:161-70
- Taboulet P, Michard F, Muszynski J, et al. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995; 33:205-11
- Taboulet P, Michard F, Muszynski J, et al. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995; 33:205-11
- Foulke GE, Albertson TE. QRS interval in tricyclic antidepressant overdosage inaccuracy as a toxicity indicator in emergency settings. *Ann Emerg Med.* 1987; 16: 160-3

33. Choi KH, Lee KU. IdentifiySerial Monitoring of Lead aVR in Patients with Prolonged Unconsciousness Following Tricyclic Antidepressant Overdose. *Psychiatry Investig.* 2008; 5(4):247-50
34. Foianini A, Wiegand J, Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity?. *Clinical Toxicology.* 2010; 48:325-330.
35. Liebelt EL. An Update on Antidepressant Toxicity: An Evolution of Unique Toxicities to Master. *Clin Ped Emerg Med.* 2008; 9:24-34.
36. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic Antidepressants, QT Interval Prolongation, and Torsade de Pointes. *Psychosomatics.* 2004; 45:371-377.
37. Vohra J. Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2011.
38. Bevarta BS, Phillips S, Eberhardt, Calihan KJ, Waksman JC. Incidence of Brugada. lectrocardiographic pattern and outcomes of these patients after intentional tricyclic antidepressant ingestion Heard K. *Am J Cardiol.* 2007; 100(4):656-60.
39. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology.* 2007; 45(3):203-233
40. Pierog J, Kane K, Kane B. Tricyclic antidepressant toxicity treated with massive sodium bicarbonate. *The American journal of emergency medicine.* 2009; 27(9):1168. e3-7
41. McCabe J, Cobaugh D, Menegazzi J, Fata J. Experimental Tricyclic Antidepressant Toxicity: A Randomized, Controlled Comparison of Hypertonic Saline Solution, Sodium Bicarbonate and Hyperventilation. *Annals of Emergency Medicine.* 1998; 32(3): 329 – 333
42. Pentel P, Scarlett W, Ross C, Landon J, Sidki A, Keyler D. Reduction of Desipramine Cardiotoxicity and Prolongation of Survival in Rats With the Use of Polyclonal Drug-Specific Antibody Fab Fragments. *Annals of Emergency Medicine.* 1995; 26(3):334-341.
43. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns?. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(20):2463-2475.
44. Dailey J, Naritoku D. Antidepressants and seizures: Clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Journal of the American College of Emergency Physician.* 1996; 52(9):1323-1329.
45. Bosse G, Barefoot J, Pfeifer M, Rodgers G. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *The journal of emergency medicine.* 1995; 13(2):203 – 209.
46. Pentel P, Keyler D. Drug-specific antibodies as antidotes for tricyclic antidepressant overdose. *Toxicology letter.* 1995; 82-83:801-806.
47. Kennon H, O'Malley G, Dart R. Treatment of amitriptyline poisoning with ovine antibody to tricyclic depressants. 1999; 354(9190):1614-1615.
48. Glassman A. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annual reviews.* 1984; 35: 503-511.

## TERAPIA DE INDUCCIÓN EN TRASPLANTE RENAL

OMAR JAVIER CALIXTO<sup>1</sup>, DIANA PATRICIA PACHÓN<sup>2</sup>

### Resumen

La terapia de trasplante renal es la última opción en el caso de la enfermedad renal crónica, independiente de su etiología; tiene gran interés a nivel médico los factores que se asocian a su supervivencia en el tiempo dado que una de las principales amenazas es la presencia de rechazo al injerto. Razón por la cual se han realizado grandes avances en el ámbito farmacológico para mejorar el pronóstico de estos pacientes con un trasplante de riñón. En la presente revisión se realiza una aproximación a las terapias disponibles en la terapia de inducción renal la cual ha sido diseñada para evitar el rechazo a trasplante agudo e hiperagudo.

**Palabras Clave:** Antitímoglobulina, Alemtuzumab, Basiliximab, Daclizumab, Rechazo a Trasplante, Trasplante Renal, Terapia de Inducción, Medicamentos Inmunosupresores, Muromonab-CD3, Rituximab, Trasplante.

## INDUCTION THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANT

### Abstract

Renal transplant therapy is the last option in the case of chronic kidney disease, regardless of etiology. The factors that are associated with its survival over time has great medical interest since one of the main threats is the presence graft rejection. Reason why there have been great advances in the pharmacological field for improving the prognosis of these patients with a kidney transplant. In the present review, an approximation to present available therapies in renal induction therapy is performed, which has been designed to prevent acute transplant rejection and hyperacute transplant rejection.

**Key words:** Antithymocyte Globulin, Alemtuzumab, Basiliximab, Daclizumab, Graft Rejection, Kidney Transplantation, Induction Therapy, Immunosuppressive Agents, Muromonab-CD3, Rituximab, Transplantation.

---

<sup>1</sup> Estudiante Medicina XII Semestre, Facultad de Medicina Universidad Militar y Miembro de la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada ACEMED UMNG.

<sup>2</sup> 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° 49-00, Bogotá, Colombia.

## Introducción

En los últimos años los trasplantes han pasado de ser un proceso experimental a ser un procedimiento de rutina en la clínica, siendo el tratamiento de elección en las fases irreversibles de insuficiencia funcional de diversos órganos, aumentado en estos últimos años los porcentajes de supervivencia de los injertos llegando a un 63% o más durante 10 años (1).

El éxito de esta supervivencia a largo plazo se ha dado por el tratamiento con inmunosupresores, que se hace necesario para el mantenimiento del trasplante y en segunda instancia evitar la aparición del rechazo crónico, en donde las células T son las principalmente involucradas (2).

En nuestro medio, el trasplante renal es una opción de tratamiento en pacientes con enfermedad renal avanzada, que desde sus inicios hasta la actualidad se ha instaurado como uno de los trasplantes con mayor frecuencia realizados, en donde sus desenlaces han mejorado de forma considerable en las últimas décadas. Sin embargo pese a grandes avances en la selección de candidatos a trasplantes, junto a estandarización de protocolos para incrementar el pronóstico de pacientes a largo plazo, aún se requiere un mayor control de la respuesta inmunológica para perpetuar la tolerancia al órgano localizado en un nuevo cuerpo, esto por medio de la terapia inmunosupresora.

Dicha terapia inmunosupresora tiene por objetivo evitar el rechazo al trasplante de un órgano cargado con gran cantidad de aloantígenos, pero esta terapia en todo paciente debe de ser dinámica y acomodarse a las necesidades que se presentan en cada una de las fases de la sobrevida de un paciente portador de trasplante.

Se han reconocido diferentes esquemas para manejo de inmunosupresión con el objetivo de lograr una mejor respuesta. Dentro de los tipos de inmunoterapia más ampliamente reconocidos se encuentran: La terapia de inducción, la terapia de mantenimiento y el tratamiento del rechazo agudo. Actualmente se ha generado gran interés en las repercusiones a largo plazo de una terapia temprana y su impacto en el pronóstico no en un mediano plazo como es reportado en varios estudios a un año o dos de seguimiento, sino en cambio la influencia de la terapia de inducción en el pronóstico a largo plazo.

Asociado a este interés general, es el objetivo de la presente monografía brindar revisión de la literatura actual

y brindar orientación al lector sobre sus características e impacto en la clínica actual.

## Respuesta Fisiológica a los Trasplantes

En la actualidad de creer que los mecanismos que se desencadenan dentro de las respuestas inmunes fisiológicas se aplican de igual forma a los trasplantes. Una vez que el linfocito Th0 es designado como un linfocito CD4 naive que ha reconocido un aloantígeno, presentado por una célula presentadora de antígenos profesional (como una célula dendrítica) se producen las señales de estimulación necesarias para que esta célula se convierta en una célula Th1 o Th2 de acuerdo con la naturaleza del antígeno, si el medio es rico en IL-12 esta célula se transformara en una Th1 que producirá a su vez la activación de células CD8 y de macrófagos, sin embargo si se produce IL-4 la célula se diferenciará a Th2 y permitirá la posterior activación de linfocitos B, en los estudios de trascritos de ARN en el injerto se ha demostrado la presencia de IL-2, IFN-gamma y granzima B, marcadores de linfocitos CD8, lo que indica que la población predominante es la Th1.

Los antígenos reconocidos durante el rechazo se denominan aloantígenos, y los más importantes son codificados por el MHC, en humanos son conocidos como el HLA, su función es presentar el antígeno al receptor de la célula T, del linfocito T. Ahora para hacer el reconocimiento del aloantígeno derivado del MHC existen dos posibilidades: Que el sistema inmune del receptor reconozca la molécula del MHC (alorreconocimiento directo) o en segundo lugar, que se presente un péptido derivado de la molécula extraña al MHC en el surco del MHC del receptor (alorreconocimiento indirecto) (3).

A pesar de la instauración del tratamiento inmunosupresor, existe la tendencia a presentarse los episodios de rechazo con gravedad distinta. Presentándose así rechazo hiperagudo minutos después del trasplante, agudo acelerado, de 1 a 5 días post trasplante y agudo con una frecuencia de hasta 1 mes después del trasplante, sin embargo el más importante y que se trata de evitar es el rechazo crónico, que puede presentarse meses o años posterior al trasplante (4).

Rechazo crónico: Caracterizado por la presencia de las alteraciones funcionales tardías de órganos como riñón o pulmón, se ha encontrado que la alteración más compleja es el daño vascular, cuyas causas están soportadas en tres posibles mecanismos: a) Respuesta de hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos T CD4 que activan macrófagos locales y afectan células del

endotelio vascular, b) la segunda causa puede ser una citólisis directa de células mediada por linfocitos CD8, y la c) tercera son aloanticuerpos que se unen a células del endotelio y activan la cascada del complemento (1).

### Trasplante renal

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal en estadio final (5). La disciplina pionera en los trasplantes de órganos sólidos fue el trasplante renal, en donde la evaluación periódica de la funcionalidad renal y del control de las infecciones determina el pronóstico de ese trasplante (6). Excelentes resultados a corto plazo han sido reportados en cohortes pequeñas. Sin embargo, los datos a largo plazo y análisis comparativos son todavía escasos (7).

El seguimiento de los pacientes posterior a trasplante ha demostrado ser más costo efectivo que la terapia de reemplazo renal por medio de diálisis (8). En los últimos 10 años, el número de candidatos en la lista para un trasplante de riñón ha aumentado en un 86%, con más de 80.000 pacientes que actualmente están en lista de espera solo en Estados Unidos (9) long-term patient and graft survival is similar between donation after brain death (DBD). Sin embargo, esto sólo es una solución temporal y la mayoría de los pacientes desarrollan fibrosis intersticial y atrofia tubular y eventualmente pierden sus injertos (10).

Esta preocupante situación se debe, probablemente, a una alta prevalencia de entidades cardiovasculares y de procesos infecciosos y tumorales que concurren en esta población en el marco del tratamiento inmunosupresor (11). Asimismo, existe interacción entre estos procesos, los cuales comparten factores causales y mecanismos patogénicos comunes, incrementando la mortalidad (12, 13).

Casi un tercio de los pacientes que esperan un trasplante de donante fallecido han desarrollado anticuerpos HLA de la exposición al tejido alogénico de trasplantes previos, transfusiones de sangre o embarazos. Se ha estimado que 6.000 de estos pacientes tienen un donante vivo dispuesto con algún grado de incompatibilidad que limita el acceso a la realización de dicho procedimiento (14).

### Terapia inmunosupresora

El objetivo principal en el trasplante de órganos aún sigue siendo el alcanzar la supresión del rechazo a los injertos alotrasplantados (15) incrementado la supervivencia del

paciente y del trasplante disminuyendo la posibilidad de complicaciones asociadas al manejo farmacológico (16). Al interior de la respuesta inmunológica, se evidencia la interrelación entre varios grupos celulares, especialmente linfocitos T (LT) naïve (vírgenes) y de memoria. El génesis de la presentación antigénica se asocia con la activación de las células dendríticas, las cuales ya sea al provenir de huésped o del injerto, migran a los órganos linfoides secundarios con el objetivo de continuar el eje de retroalimentación positiva y permitir la formación de una respuesta específica, tras lo que se alcanza la activación de las células T naïve (17).

Se considera de manera general que este proceso requiere la inducción de tres señales fundamentales que llevan a la activación completa de la población de LT por medio de las células dendríticas; la primera señal es constituida por la interacción entre el receptor de la célula dendrítica y el respectivo receptor en los LT, transducida por medio del complejo CD3. Adicionalmente, se requiere de una co-estimulación; la segunda señal presentada con la interacción entre CD80 y CD86 en la célula dendrítica y CD28 en los LT (17).

Por medio de estas dos señales se inicia una tercera señal por medio de diferentes vías de transducción; la vía de la calcio-calcineurina, la vía de RAS-proteína activadora de mitógenos (mitogen-activated protein, MAP) kinasa, y la vía del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) (15).

Dichas vías generan una gran activación a nivel génico con la expresión de moléculas como: Interleucina-2 (IL-2), CD154, y CD25. Esta producción de IL-2 promueve la proliferación celular por medio de objetivo molecular de la rapamicina (molecular-target of rapamycin, mTOR), en donde se hace fundamental la síntesis de nucleótidos y las síntesis de purinas y pirimidinas también desempeñan un papel fundamental (17).

El daño originado tras la activación de los LT, lleva a una infiltración del tejido trasplantado con activación de una respuesta inflamatoria, con presencia de macrófagos activados, linfocitos B y células plasmáticas y el despliegue de efectos mediados por interferón  $\gamma$ , producción de quimocinas, alteración de la matriz extracelular y la permeabilidad capilar, con la subsiguiente alteración en el funcionamiento del parénquima (15); estos cambios se ven principalmente reflejados como evidencia histológica en tubulitis y arteritis. Esta inflamación no solo puede llevar a destrucción tisular, sino a trans-diferenciación celular y cambiar el fenotipo de células parenquimatosas e inducción de senescencia celular. De forma adicional la

producción de anticuerpos puede generar citotoxicidad retardada mediada por anticuerpos y se evidencia por medio de la demostración de la presencia del factor C4b del complemento en los capilares del tejido (15).

### Tipos de terapia inmunosupresora

La inmunosupresión puede ser lograda por medio de la alteración de alguna de las vías clave para el establecimiento de una respuesta inmune efectiva; ya sea por medio de la eliminación de linfocitos, alterando el tráfico de linfocitos, y por medio del bloqueo de las vías de señalización (15). Sin embargo alcanzar el estado de inmunosupresión trae consigo un estado de inmunodeficiencia y efectos de toxicidad no relacionada con el efecto inmunológico, que ya se ha establecido con unas características estudiadas en este grupo particular de pacientes con incremento de riesgo de presentación de infecciones del tipo oportunistas (15,18), incluso virus que antes no se reconocían como patógenos como el caso del BK, papilomavirus (19). Junto a fenómenos linfoproliferativos post-trasplante, y toxicidad órgano específica como la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de la calcineurina (15,18). Dentro de estos tipos se encuentran la terapia de inducción, la terapia de mantenimiento y la terapia ante rechazo agudo renal. En este documento se abarcará a continuación la terapia de inducción.

### Terapia de inducción

El objetivo de la terapia de inducción es prevenir el rechazo agudo durante el periodo temprano del post-trasplante, por medio de un alto grado de inmunosupresión al momento de la cirugía de trasplante (16). Esta terapia se inicia intraoperatoriamente o inmediatamente durante el postoperatorio y finaliza en la primera o segunda semana posterior al procedimiento (16).

Actualmente no existe una recomendación general sobre su implementación, sin embargo se considera que es una de las medidas esenciales para mejorar el pronóstico especialmente en paciente con alto riesgo; como paciente con alto grado de sensibilización y anticuerpos preformados, pacientes con antecedente de trasplante previo, múltiples discordancias en los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen, HLA), órganos trasplantados con tiempo de congelamiento o isquemia prolongado y paciente que se encuentran en manejo o retiro de inhibidores de la calcineurina o corticoesteroides (16).

La tasa de uso de agentes biológicos en la terapia de inducción se ha incrementado durante los últimos años con un reporte que informa que cerca de 74% de la terapia usada en trasplante renal de este tipo se usó en el 2004-2005 (16).

Actualmente no hay consenso sobre cuál de los medicamentos disponibles debe de ser el de elección (16,20). Durante el año de 2005 en Estados Unidos la antitímoglobulina de conejo fue el agente más frecuentemente usado con un 39% en los receptores de trasplante, mientras anticuerpos para el receptor de la IL-2 fueron usados en el 28%; basiliximab en un 16% y daclizumab en un 12%, alemtuzumab en un 9% y antitímoglobulina de caballo o muromonab-CD3 en menos del 2% (16).

### Medicamentos usados en terapia de inducción

A la disponibilidad para la terapia de inducción existe un pequeño número de alternativas para alcanzar una terapia efectiva con las características que tiene por objetivo esta terapia temprana (21). Dentro de las opciones se encuentran anticuerpos monoclonales como: Muromonab-CD3, basiliximab, daclizumab, y alemtuzumab; anticuerpos policlonales como: Antitímoglobulina equina, antitímoglobulina de conejo; y estos pueden ser divididos en dos grupos principales, agentes reductores y no reductores según su capacidad para disminuir la cantidad de LT (16).

#### Antitímoglobulina

Actualmente existen dos tipos distintos de antitímoglobulina usadas para la terapia de inducción en los Estados Unidos, y estas se logran por medio de la sensibilización de otros mamíferos con tejidos linfoides humanos, ya sea en este caso en caballos o en conejos, y con la posterior extracción y estabilización de los sueros resultantes (16).

La administración de antitímoglobulina lleva a la reducción de los linfocitos producidos en el timo por amplia cantidad de mecanismos: Opsonización, fagocitosis, lisis celular, y remoción por parte del sistema retículo endotelial. Lo cual resulta en una afectación de la respuesta a nivel celular y humoral (16).

#### Mecanismo de acción

La destrucción de los LT mediada por la antitímoglobulina de origen equino ocurre en mayor medida por medio de lisis mediada por el sistema de complemento,

al unirse los anticuerpos a diferentes marcadores como: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a y CD18; y de esta forma la destrucción ocurre de forma sistemática a nivel del timo y del bazo (16).

Los mecanismos asociados a la antitímoglobulina de origen de conejo tienen actividad en la eliminación de LT, por medio de la actividad, citotoxicidad y supresión de la respuesta proliferativa. La modulación puede asociarse a alteración a largo plazo de la apoptosis y citotoxicidad mediada por anticuerpos a largo plazo (22). Se ha estudiado que la administración de antitímoglobulina de conejo se asocia a incremento de la cantidad de LT reguladores (23).

### Dosis y esquemas

Como agente de inducción, la antitímoglobulina equina se administra a una dosis de 10-30 mg / kg endovenosa de 4-14 días y es típicamente infundida durante cuatro a seis horas por dosis. Sin embargo con el objetivo de disminuir costos se ha considerado una dosis de 15 mg / kg al día hasta alcanzar una terapia de mantenimiento óptima (16).

En el caso de la antitímoglobulina de conejo en terapia de inducción, se administra a una dosis de 1-4 mg / kg al día por 3-10 días post-trasplante (24). Sin embargo la dosis más ampliamente usada es de 15 mg / kg día por 3 – 5 días (16).

Independiente del esquema de elección lo más ampliamente recomendado es administrar la primera dosis antes de permitir la perfusión del injerto con el objetivo de prevenir la lesión asociada a isquemia reperfusión (16).

Se recomienda que en paciente con cuadro de inmunosupresión previa se debe ajustar la dosis a la mitad especialmente cuando el conteo plaquetario se encuentra entre valores de 50.000 – 75.000 por mm<sup>3</sup> o conteo de leucocitos entre 2.000 y 3.000 células por mm<sup>3</sup>, y se debe suspender su administración si en el seguimiento durante la terapia de inducción se evidencia disminución por debajo de los rangos previamente mencionados (16).

### Indicaciones

Antitímoglobulina equina: Su uso está recomendado en trasplante renal y anemia aplásica, adicionalmente se ha utilizado en trasplante hematológico y cutáneo (25).

Antitímoglobulina de conejo: Su uso está recomendado en trasplante renal, anemia aplásica, síndrome

mielodisplásico, enfermedad injerto contra huésped, y adicionalmente se ha utilizado en trasplante cardíaco, de pulmón y de médula ósea (26).

### Contraindicaciones

Antitímoglobulina equina: Hipersensibilidad a antitímoglobulina equina o cualquier otra gammaglobulina equina (25).

Antitímoglobulina de conejo: Hipersensibilidad a antitímoglobulina equina o cualquier otra gammaglobulina equina, adicionalmente no se recomienda su uso en cuadro de infección viral aguda (26).

### Efectos adversos

Los principales efectos presentados a corto plazo son asociados al efecto de liberación de citoquinas y mielosupresión. Dentro de los efectos asociados a la liberación de citoquinas están: Fiebre, escalofríos, cefalea, náusea, diarrea, malestar general y mareo. Razón por la que usualmente se asocia administración de antihistamínicos y acetaminofén. El caso de mielosupresión se asocia con trombocitopenia y leucopenia en cerca del 30% de los casos (16).

### Eficacia clínica

Un análisis de los pacientes que recibieron la antitímoglobulina de conejo 1,5 mg / kg / al día (n = 48) versus globulina antitímoglobulina equina 15 mg / kg / al día (n = 24) como tratamiento de inducción durante al menos siete días. En un seguimiento durante 12 meses, junto con mantenimiento con ciclosporina, prednisona y micofenolato mofetilo o azatioprina. Al final del estudio, el rechazo agudo confirmado por biopsia (biopsy proven acute rejection, BPAR) se produjo en sólo el 4% de los pacientes tratados con antitímoglobulina de conejo y el 25% de los pacientes tratados con antitímoglobulina equina (27).

La supervivencia del injerto a los 12 meses fue del 98% en el grupo tratado con antitímoglobulina de conejo y el 83% de la antitímoglobulina equina. La leucopenia se observó que se produce a una velocidad mucho más alta en la antitímoglobulina de conejo en comparación con el grupo de antitímoglobulina equina. A pesar de la alta frecuencia de leucopenia, la antitímoglobulina de conejo se asoció con tasas de infección más bajas, especialmente enfermedad por citomegalovirus (CMV) (27).

Dentro de la misma cohorte se continuó su seguimiento por diez años revelando que la supervivencia se mantuvo por encima en el grupo de la antitimoglobulina de conejo en comparación con el grupo de la antitimoglobulina equina (48% versus 29%). Además, el rechazo agudo fue más frecuente en el grupo de antitimoglobulina equina (42%) en comparación con la globulina antitimoglobulina de conejo (11%). El riesgo de enfermedad por CMV se mantuvo por debajo con la antitimoglobulina de conejo (13% versus 33), y no se presentaron diferencias significativas en las tasas de malignidad post-trasplante a los 10 años (28).

En los pacientes sin historia previa de trasplante de riñón o trasplante de aloinjerto el máximo porcentaje de rechazo agudo fue inferior al 50%, no se encontraron diferencias en la incidencia de rechazo agudo a un año de supervivencia del injerto renal, independientemente de si habían sido tratados con la terapia de inducción con antitimoglobulina combinada o como monoterapia, o inmunosupresión sin inducción. Sin embargo, los pacientes que recibieron múltiples dosis antitimoglobulina tenían un aumento en la incidencia de infecciones sin embargo no se consideraron significativas (29).

### Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra del receptor CD52 (24), el cual se encuentra presente en LT, linfocitos B (LB), macrófagos, células asesinas naturales (natural killer cells, NK) y algunos granulocitos (22).

### Mecanismo de acción

Al unirse a su epítipo el CD52 se desencadena una lisis dependiente de anticuerpos, la reducción de células es tan marcada y severa que toma entre meses, y hasta en algunos casos un año, la reconstitución completa del sistema inmunológico (16).

### Dosis y esquemas

Actualmente no existe un consenso definitivo en este aspecto, pero la dosis es de 20 – 30 mg en el día de la realización del trasplante, y una dosis durante el uno o cuarto día post-trasplante. De igual forma una única dosis de 30 mg intraoperatoriamente también ha sido reportada en ser efectiva (16).

### Indicaciones

Su uso está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, y en estudios para esclerosis múlti-

ple (30), sin embargo se usa en terapia de inducción renal (16).

### Contraindicaciones

Su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad al medicamento, infecciones sistémicas activas, inmunodeficiencias, y en el caso de administración de vacunas con microorganismos vivos (30).

### Efectos adversos

Dado el mecanismo de acción del alemtuzumab es muy marcado, por lo que los efectos adversos son mucho más frecuentes y severos. Estos incluyen: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, emésis, diarrea, cefalea, disestesias, mareos y anemia hemolítica autoinmune. Asociado a esta situación se recomienda la administración de corticoesteroides, acetaminofén e infusión de antihistamínicos (16). Se realizó la evaluación de la incidencia de neoplasias y se evidenció que no habían diferencias significativas entre la administración de alemtuzumab y los regímenes de inmunosupresión establecidos (31).

### Eficacia clínica

Inicialmente se usó alemtuzumab en día post-trasplante junto a inmunosupresión de mantenimiento con ciclosporina versus ciclosporina en dosis altas, azatioprina y corticoesteroides. Con seguimiento a seis meses, sin diferencias significativas en las tasas de supervivencia del injerto y del paciente, BPAR y fracaso del tratamiento. Las complicaciones infecciosas fueron también similares (32).

Otro estudio realizó una comparación entre tres grupos con diferentes esquemas de inmunosupresión: antitimoglobulina de conejo durante la primera semana post-trasplante, otro grupo con alemtuzumab el día uno y cuarto día post-trasplante, y el último grupo daclizumab durante la cirugía y cada dos semanas hasta completar cinco dosis totales. Todos los pacientes recibieron tacrolimus, micofenolato mofetil y corticosteroides. Después del seguimiento a 12 meses, no se observaron diferencias en las tasas de supervivencia del injerto y paciente, BPAR, complicaciones infecciosas y la diabetes postrasplante (33). Resultados similares han sido registrados en comparación entre diferentes protocolos (34–36) a humanized anti-CD52 monoclonal antibody, in living donor (LD).

Adicionalmente se han probado diferentes regímenes, un estudio reciente muestra resultados interesantes al combinar alemtuzumab con antitimoglobulina o daclizumab

con antitrombolina con un seguimiento a 38 meses en 200 pacientes con reducción de la administración de corticosteroides en ambos grupos sin evidencia de alteración en las tasas de rechazo agudo de trasplante y con similares tasas de infección (37).

### **Muromonab-CD3**

Es un anticuerpo monoclonal de origen de ratones con actividad en contra del antígeno de superficie de CD3 encontrado en la superficie de los LT (38), es el primer agente biológico en medicina y de los primeros en ser usados dentro de rechazo agudo en trasplante renal (16).

### **Mecanismo de acción**

Se une de forma selectiva al complejo del receptor de las células T CD3 y desencadena un síndrome de liberación de citoquinas masiva y altera el funcionamiento y la promueve la eliminación de los LT (15).

### **Dosis y esquemas**

Su administración de 5 mg / día por 10 a 14 días post-trasplante (39), sin embargo las características propias de la composición de la molécula derivada de ratón se asoció a efectos secundarios severos que podrían poner en riesgo la vida con reacciones durante el tiempo de administración (16). Por esta razón se ha disminuido su utilización en clínica y se consideró por parte de productor su discontinuación (16).

### **Indicaciones**

Su uso es reservado en casos de enfermedad injerto contra huésped resistente a otros medicamentos, adicionalmente se usaba como medicamento en otros trasplantes de órganos sólidos (39).

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los productos de origen en ratones. Falla cardíaca descompensada o evidencia de sobrecarga hídrica, hipertensión no controlada, convulsiones (39).

### **Efectos adversos**

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir después de la administración de cualquier dosis o curso, se han reportado reacciones graves y en ocasiones potencial-

mente mortal, coma, edema pulmonar, shock y colapso cardiovascular y convulsiones (39).

### **Eficacia clínica**

La eficacia de este anticuerpo es extremadamente marcada, se han realizado esfuerzo para disminuir la cantidad de dosis requeridas y esto por medio de la disminución del tamaño de la molécula a usar. Pero dichos estudios continuaron en fase I, con resultados de adecuada reducción de los LT, de una manera dosis dependiente con efectos secundarios moderados (40). Sin embargo actualmente ya la molécula esta discontinuada por parte del productor (16).

### **Basiliximab**

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa de alta afinidad del receptor de la IL-2, conocido como CD25 (22), y actúa como un agente no reductor (16,41)ie, basiliximab or daclizumab. Este anticuerpo es un compuesto quimérico dado que su estructura tiene un origen 70% humano y 30% de ratón, lo que asociado a esta característica tiene bajo potencial de inmunogenicidad (16).

### **Mecanismo de acción**

Este anticuerpo actúa como un ligando del receptor de la IL-2 su función principal es la de actuar como un antagonista del receptor (24), de esta forma previniendo la proliferación celular sin la inducción de lisis o destrucción celular (16). El uso de anticuerpos durante la fase de inducción después del trasplante de riñón se ha incrementado de 25% a 63% en la última década y más o menos la mitad de los agentes de inducción utilizados corresponde a inhibidores del receptor de la IL-2 (41)ie, basiliximab or daclizumab. Se ha estudiado que el uso de basiliximab se asocia a incremento de la cantidad de linfocitos T reguladores (42).

### **Dosis y esquemas**

La dosis recomendada son 20 mg endovenosos (IV) dos horas previo a la realización del trasplante renal, seguida de una administración post-trasplante el día 4 de 20 mg IV adicionales (16). En paciente con un peso menor a 35 kg se debe disminuir la dosis a 10 mg (16). Luego de su administración se considera que su efecto de saturación sobre los receptores puede durar aproximadamente entre cinco a ocho semanas (16).

## Indicaciones

Su uso está recomendado para la terapia de inducción en trasplante renal (43).

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes del medicamento (43).

## Efectos adversos

Basiliximab presenta una importante ventaja al no incrementar el riesgo de infección por CMV o malignidad, en donde diversos estudios clínicos han reportado reacciones adversas en similar proporción al uso de placebo (16). Las reacciones de hipersensibilidad son las más severas sin embargo su frecuencia es inferior al 1% (16).

## Eficacia clínica

Un estudio reportó una comparación de basiliximab y antitímoglobulina de conejo en terapia de inducción donde estaban recibiendo un trasplante renal de un donante fallecido. Todos los pacientes recibieron ciclosporina, micofenolato mofetil, y corticosteroides. Las variables de eficacia, incluyendo la supervivencia del paciente, la supervivencia del injerto, BPAR y el fracaso del tratamiento, fueron similares entre los grupos. Pero la antitímoglobulina presentó más fiebre, trastornos gástricos, leucopenia, anemia, hepatitis y enfermedad del suero en comparación con basiliximab. Basiliximab tuvo una mayor frecuencia de trastornos de sistema nervioso central y urinarios (44). Datos similares han sido reportados por otros grupos en donde se evidenció igual efecto entre los dos regímenes pero con menor presencia de efectos adversos en el grupo de basiliximab (45, 46).

Sin embargo un ensayo prospectivo, aleatorizado en 12 meses post-trasplante en pacientes con alto riesgo de rechazo agudo, comparando la administración de antitímoglobulina de conejo en 141 pacientes y basiliximab a 137 pacientes. La terapia de mantenimiento incluyó micofenolato mofetil, prednisona y ciclosporina. El hallazgo de BPAR solo fue más frecuente en el grupo tratado con basiliximab, mientras que la antitímoglobulina se asoció con una mayor tasa de infección. En el caso de basiliximab se asoció con un aumento de la frecuencia de la infección por CMV mientras la leucopenia se encontró en pacientes con antitímoglobulina (47).

También se ha determinado la importancia de reconocer de una forma objetiva cuales son los pacientes con

mayor riesgo de presentar sensibilización previa, un estudio realizó un tamizaje previo a los pacientes con una prueba de medición de INF- $\gamma$  para determinar función de linfocitos T y mostró que los pacientes podrían beneficiarse de la administración de un medicamento para complementar la terapia de inducción con basiliximab (48) we determined pretransplant ELISPOT frequencies and correlated the results with clinical outcomes based on the use of calcineurin inhibitors (tacrolimus [TAC] or cyclosporine [CSA]).

## Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal con efectos no reductores que actúa como antagonista de la subunidad de CD25 en los LT, sus componentes son 90% humano y 10% derivado de ratones (16), usándose en diferentes esquemas de inmunosupresión de mantenimiento (37).

## Mecanismo de acción

Este anticuerpo actúa como un ligando del receptor de la IL-2 y su función principal es la de actuar como un antagonista del receptor, de esta forma previniendo la proliferación celular sin la inducción de lisis o destrucción celular (16).

## Eficacia clínica

La efectividad de daclizumab era equiparable con basiliximab y presentó reacciones adversas similares a los presentados por el placebo (16). La terapia de inducción con Daclizumab es eficaz para los pacientes con trasplantes anteriores y no parece aumentar el riesgo de rechazo agudo (49). Sin embargo por su mayor longitud y poca demanda se discontinuó, razón por la que no se encuentra disponible actualmente para su clínico (16).

## Otras terapias

La activación de LT requiere de la presencia de moléculas coestimuladoras como la molécula de adhesión intercelular-1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). El uso de anticuerpo monoclonal en contra de la ICAM-1, enlimomab, se ha comparado con placebo junto a la adición de ciclosporina, azatioprina y prednisona, sin embargo los resultados no mostraron superioridad en comparación con el placebo en prevenir episodios de rechazo agudo (50).

Otro anticuerpo monoclonal bloquea la molécula de adhesión leucocitaria LFA-1, odolimomab, probado

en comparación con la antitimoglobulina de conejo, con similitud en las tasas de rechazo y de infección entre los dos grupos, sin embargo se evidenció que el grupo que recibió odolimomab presentó durante la primera semana episodios de rechazo comparado con antitimoglobulina (50).

Rituximab un anticuerpo quimérico dirigido hacia el antígeno de CD20 presente en células de linfocito B maduros y células pre-B para manejo de enfermedades linfoproliferativas y procesos autoinmunes, ha sido probado en pacientes con alto riesgo de sensibilización (7). Considerándose como adyuvante en paciente de alto riesgo con reporte de tratamiento efectivo así como su uso para el manejo de síndrome linfoproliferativo post-trasplante (51). En tratamientos combinados con antitimoglobulina de conejo ha reportado mejoría en la supervivencia del injerto y de pacientes altamente sensibilizados (52).

### Futuras perspectivas

En la actualidad hay varias estrategias eficaces para aumentar la tasa de trasplante y disminuyendo el tiempo de espera para los pacientes sensibilizados. Altas dosis de anticuerpos endovenosos y programas de acondicionamiento aceptables han demostrado ser eficaces en los pacientes en espera de un trasplante de donante fallecido (53)

Además de la estrategia de donación en domino, la desensibilización, y una estrategia mixta ofrecen nuevas oportunidades para los pacientes con donantes vivos incompatibles (14).

Un mejor conocimiento de los mecanismos de curación endógenos para la cicatrización de heridas y nuevas terapias diseñadas para aumentar el potencial de regeneración del riñón podría significar en un futuro próximo una mayor supervivencia del injerto o incluso sin necesidad de un trasplante debido a la regeneración de riñón nativo (10).

El riñón tiene la capacidad intrínseca de regenerarse después de una lesión. Varias poblaciones de células madre con potencial regenerativo se han identificado en el parénquima renal. La medicina regenerativa y la ingeniería de órganos tienen el potencial de ser las mejores alternativas a los tratamientos actuales. Las células madre mesenquimales y sus derivados microvesículas se han demostrado para proteger el desarrollo de una lesión crónica (10). Entre los pacientes sometidos a trasplante

renal, el uso de células madre mesenquimales autólogas en comparación con anticuerpos de receptores de IL-2 en la terapia de inducción, se ha evidenciado una menor incidencia de rechazo agudo, la disminución del riesgo de infección oportunista, y mejor función renal se estima en un año de seguimiento (54). Así como la inducción de células dendríticas tolerogénicas (55).

Otras terapias, como el factor de crecimiento de hepatocitos o regeneración microvasculatura mejora ya han demostrado el potencial regenerativo en modelos animales (10).

### Conclusiones

En nuestro país también este uso de medicamentos para la inducción de inmunosupresión se ha establecido; entre 425 pacientes que recibieron manejo de terapia de inducción, la supervivencia del injerto fue del 89,2 % y la supervivencia del paciente fue de 94,1 % usando alemtuzumab, daclizumab, basiliximab, antitimoglobulina de conejo, y un pequeño porcentaje no recibió terapia de inducción (56), con un resultado de reducción importante en la incidencia de rechazo del trasplante renal, disminución de las dosis de inmunosupresores de mantenimiento, disminuyendo así los efectos adversos a largo plazo. El alemtuzumab parece ser una alternativa segura, con resultados similares a los obtenidos con la inmunosupresión estándar (56). El uso de terapia inmunosupresora de inducción ha permitido la disminución en la cantidad de esteroides de una forma temprana sin evidencia de deterioro en la tolerancia en el trasplante, observándose mejor respuesta al uso de antitimoglobulina comparado con inhibidores del CD25 (57). Sin embargo hay evidencia que la respuesta a la terapia de inducción también depende de las características de base de los receptores pues se ha reportado diferencias en la respuesta según la etnicidad (58).

Dentro de los medicamentos actualmente aprobados por la FDA de los Estados Unidos existen tres medicamentos de elección para la terapia de inducción dentro de los que se encuentran la antitimoglobulina de conejo, el alemtuzumab y el basiliximab (24).

Se ha determinado que la elección de estos medicamentos se debe realizar según el grado de riesgo asociado a que el paciente receptor del trasplante tenga grandes posibilidades de presentar rechazo agudo renal, en donde los medicamentos más efectivos serán en orden de potencia: Antitimoglobulina de conejo, el alemtuzumab y el basiliximab, y en paciente de bajo perfil de riesgo

se podría considerar la no administración de terapia de inducción (24).

## Bibliografía

- Hernandez-Fuentes MP, Garin-Ferreira MI, Sanchez-Fueyo A. Sistema inmune y trasplante de órganos. Mecanismos de rechazo. Implicaciones clínicas. Medicine. Elsevier; 2005; 9(34):2249-59.
- Sarkar RS, Philip J, Yadav P. Transfusion medicine and solid organ transplant - Update and review of some current issues. Medl Jour Arm For Ind. 2013; 69(2):162-7.
- Rojas M W, Anaya-C JM, Aristizabal B, Cano-R L-E, Gómez L-M, Lopera-H D. Inmunología de Rojas. 16th ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012. p. 1-569.
- Peakman M, Vergani D. Inmunología básica y clínica. 2nd ed. Madrid, España: Elsevier; 2011. p. 1-376.
- Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. New Eng jour med. 1994; 331(6):365-76.
- Fajardo-Cediel W-R, Guerrero-Celis F, Luna R-D, Luna-Alvarez R-F. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con trasplante renal en la Fundación Clínica Shaio, Bogotá. Urología colombiana. 2011; 20(1):45-50.
- Wilpert J, Fischer K-G, Pisarski P, Wiech T, Daskalakis M, Ziegler A, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. Nephrol dial transpl. 2010; 25(11):3778-86.
- Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney intern. 1996; 50(1):235-42.
- Snyder RA, Moore DR, Moore DE. More donors or more delayed graft function? A cost-effectiveness analysis of DCD kidney transplantation. Clin transp. 2013; 27(2):289-96.
- Franquesa M, Flaquer M, Cruzado JM, Grinyó JM. Kidney regeneration and repair after transplantation. Curr opin org trans. 2013; 191-6.
- Martín P, Errasti P. Trasplante renal. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2006; 29(2):79-92.
- Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? Nefrología. 2013; 33(2):171-80.
- Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. Nephrol dial transpl. 2001; 16(8):1545-9.
- Montgomery R a, Warren DS, Segev DL, Zachary A a. HLA incompatible renal transplantation. Curr opin org transpl. 2012; 17(4):386-92.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. New Eng jour med. 2004; 351(26):2715-29.
- Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. Am jour health-system pharm. 2011; 68(3):211-8.
- Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. Drugs. 2008; 68(15):2113-30.
- Nguyen C, Shapiro R. Renal failure and transplantation following nonrenal solid-organ transplantation. Curr opin org transpl. 2012; 17(5):525-30.
- Van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, Ten Berge IJM. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. Neth jour med. 2012; 70(4):172-83.
- Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Robledo C, Palomar R, Cantarell C, Mazuecos A, et al. Heterogeneity of induction therapy in Spain: changing patterns according to year, centre, indications and results. NDT plus. 2010; 3(Suppl\_2):ii9-ii14.
- Krischock L, Marks SD. Induction therapy: why, when, and which agent? Ped transpl. 2010; 14(3):298-313.
- Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? Drugs. 2012; 72(5):671-83.
- Krystukova E, Sekerkova A, Striz I, Brabcova I, Girmanova E, Viklicky O. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. Nephrol dial transp. 2012; 27(6):2576-82.
- Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. Transpl intern. 2012; (Table 2):1-11.
- Medscape Inc. Antithymocyte globulin equine [Internet]. 2013. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/atgam-atg-equine-antithymocyte-globulin-equine-343190#0>
- Medscape Inc. Antithymocyte globulin rabbit [Internet]. 2013. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/thymoglobulin-atg-rabbit-antithymocyte-globulin-rabbit-343192>
- Brennan DC, Flavin K, Lowell J a, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. Transplantation. 1999; 67(7):1011-8.
- Hardinger KL, Rhee S, Buchanan P, Koch M, Miller B, Enkvetchakul D, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. Transplantation. 2008; 86(7):947-52.
- Radivojević D, Blagojević-Lazić R, Ristić S, Laušević M, Ležaić V. Efficacy and safety of single and multiple dose antithymocyte globulin induction treatment in living related renal transplantation. Biomed Aging Pathol. 2011; 1(2):78-83.
- Medscape Inc. alemtuzumab [Internet]. 2013. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/campath-lemtrada-alemtuzumab-342240#0>
- Puttarajappa C, Yabes J, Bei L, Shah N, Bernardo J, McCauley J, et al. Cancer risk with alemtuzumab following kidney transplantation. Clinical transpl. 2011; 1-8.
- Vathsala A, Ona ET, Tan S-Y, Suresh S, Lou H-X, Casasola CBC, et al. Randomized Trial of Alemtuzumab for Prevention of Graft Rejection and Preservation of Renal Function after Kidney Transplantation. Transplantation. 2005; 80(6):765-74.
- Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Carreno MR, Cirocco RE, Mathew JM, et al. A Randomized Trial of Three Renal Transplant Induction Antibodies: Early Comparison of Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Steroid Dosing, and Newer Immune-Monitoring. Transplantation. 2005; 80(4):457-65.
- Ciancio G, Gaynor JJ, Roth D, Kupin W, Hanson L, Tueros L, et al. Randomized trial of thymoglobulin versus alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) versus daclizumab in living donor renal transplantation. Transplant proceed. 2010; 42(9):3503-6.
- Thomas PG, Woodside KJ, Lappin J a, Vaidya S, Rajaraman S, Gugliuzza KK. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. Transplantation. 2007; 83(11):1509-12.
- Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. New Eng jour med. 2011; 364(20):1909-19.
- Ciancio G, Gaynor JJ, Sageshima J, Guerra G, Zarak A, Roth D, et al. Randomized trial of dual antibody induction therapy with steroid avoidance in renal transplantation. Transplantation. 2011; 92(12):1348-57.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. New Eng jour med. 2002; 346(8):580-90.

39. Medscape Inc. Muromonab-CD3 [Internet]. 2013. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/orthoclone-okt3-muromonab-cd3-343197#0>
40. Norman DJ, Vincenti F, De Mattos AM, Barry JM, Levitt DJ, Wedel NI, et al. Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation*. 2000; 70(12):1707–12.
41. Sageshima J, Ciancio G, Chen L, Burke GW. Anti-interleukin-2 receptor antibodies-basiliximab and daclizumab-for the prevention of acute rejection in renal transplantation. *Biologics*. 2009; 3:319–36.
42. Fourtounas C, Dousdampanis P, Sakellarakis P, Rodi M, Georgakopoulos T, Vlachojannis JG, et al. Different immunosuppressive combinations on T-cell regulation in renal transplant recipients. *Am jour nephrol*. 2011; 32(1):1–9.
43. Medscape Inc. Basiliximab [Internet]. 2013. Available from <http://reference.medscape.com/drug/simulect-basiliximab-343193>
44. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am jour transpl*. 2002; 2(1):48–56.
45. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential Protocols using Basiliximab versus Anti-Thymocyte Globulins in Renal-Transplant Patients Receiving Mycophenolate Mofetil and Steroids. *Transplantation*. 2004; 78(4):584–90.
46. Cherkassky L, Lanning M, Lalli PN, Czerr J, Siegel H, Danziger-Isakov L, et al. Evaluation of alloreactivity in kidney transplant recipients treated with antithymocyte globulin versus IL-2 receptor blocker. *Am jour transpl*. 2011; 11(7):1388–96.
47. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *New Eng jour med*. 2006; 355(19):1967–77.
48. Kim Y, Park K-H, Chung BH, Choi B-S, Yang CW, Kim J-I, et al. Pretransplant IFN- $\gamma$  ELISPOT assay as a potential screening test to select immunosuppression protocols for patients receiving basiliximab induction therapy. *Translational research*. 2012; 160(3):230–6.
49. Ciancio G, Mattiazi A, Roth D, Kupin W, Miller J, Burke GW. The use of daclizumab as induction therapy in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil in recipients with previous transplants. *Clin transpl*. 2003; 17(5):428–32.
50. Ciancio G, Burke GW, Miller J. Induction therapy in renal transplantation : an overview of current developments. *Drugs*. 2007; 67(18):2667–80.
51. Barnett a NR, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl inter*. 2013; 1–13.
52. Zhang W, Chen D, Chen Z, Zeng F, Ming C, Lin Z, et al. Successful kidney transplantation in highly sensitized patients. *Front med*. 2011; 5(1):80–5.
53. Salvadori M, Bertoni E. Renal transplant allocation criteria, desensitization strategies and immunosuppressive therapy in retransplant renal patients. *Journ nephrol*. 2012; 25(6):890–9.
54. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(11):1169–77.
55. Moreau A, Varey E, Bouchet-Delbos L, Cuturi M-C. Cell therapy using tolerogenic dendritic cells in transplantation. *Transpl research*. 2012; 1(1):13.
56. Ocampo C, Aristizabal a, Nieto J, Abadia H, Angel W, Guzman C, et al. Induction therapies in kidney transplantation: the experience of Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Colombia 2005-2010. *Transplantation proceed*. 2011; 43(9):3359–63.
57. Libório AB, Mendoza TR, Esmeraldo RM, Oliveira MLMB, Paes FJVN, Silva Junior GB, et al. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. *Intern immunopharmacology*. 2011; 11(11):1832–6.
58. Hussain SM, Sureshkumar KK, Ko TY, Marcus RJ. Effect of induction agent on posttransplant outcomes in deceased donor kidney transplant recipients: influence of race. *Transplantation proceed*. 2013; 45(1):119–21.

## BEBIDAS ENERGIZANTES: METABOLISMO DE SUS COMPONENTES

SERGIO E. GUTIÉRREZ V.<sup>1</sup>, BEATRIZ PESCADOR V. M.Sc.<sup>2</sup>

### Resumen

Varios estudios corroboran que el consumo de bebidas energizantes proporciona un aumento de la resistencia física, el mantenimiento del estado de vigilia y del estado de ánimo. Otras investigaciones encontraron mejoras en la precisión de las tareas de procesamiento visual, disminución de la fatiga mental, aminora- miento del déficit de atención y de la fatiga subjetiva durante periodos prolongados de demanda cognitiva. Sin embargo estas bebidas han sido sujetas a investigaciones debido a los potenciales efectos dañinos sobre la salud asociados a su consumo excesivo, y al poco conocimiento que se tiene respecto al metabolismo de algunos de sus componentes. La mayoría de las personas conoce a las bebidas energizantes como un suplemento dietético, desconociendo sus efectos colaterales. El objetivo de éste artículo es dar a conocer los componentes activos de las bebidas energizantes con sus posibles mecanismos de acción metabólica.

**Palabras claves:** bebidas energizantes, cafeína, taurina, guaraná, termogénico.

## ENERGIZING DRINKS: METABOLISM OF THEIR COMPONENTS

### Abstract

Many studies validate that energizing drinks improves physical resistance, wakefulness and mood. Others studies found optimization in visual processing tasks, diminishing of mental fatigue, tapering of de cognitive output and a decrease of the subjective fatigue during long periods of mental demand. However, energizing drinks have been subject to investigation due to potentially hazardous health effects related to their excessive consumption, and the lack of information regarding to metabolism of some their components. Most people know that energizing drinks as a dietary supplement, ignoring their side effects.

**Key words:** energy drinks, caffeine, taurine, guaraná, thermogenic.

---

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

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

Correspondencia: Sergio Gutiérrez, [serguvi472@hotmail.com](mailto:serguvi472@hotmail.com). Dirección postal: Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No. 49-00.

## Introducción

Desde la introducción de las bebidas energizantes en Japón, con el lanzamiento de Lipovitan D por Taisho Pharmaceuticals a finales de los años 60's, se ha generado un constante uso de éstos productos, especialmente en la población joven (1). El consumo de este tipo de bebidas ha aumentado exponencialmente posicionándolas en el mercado entre las más vendidas (2). El contenido de cafeína, una de las sustancias más relevantes en las bebidas energéticas varían según cada marca comercial, desde mínimas cantidades hasta dosis alarmantes. Actualmente los Estados Unidos es el país con mayor consumo de dichas bebidas (3), siendo más común su ingesta en personas entre los 11 a 35 años (4).

Estas bebidas gozan de varios componentes entre los que principalmente se encuentran cafeína, taurina, glucoronolactona, guaraná y vitamina B (tabla 1). Algunos de sus componentes son vitales para el organismo, sin embargo los bajos niveles de ellos en el organismo no significan una alteración importante para el cuerpo humano.

El consumo de bebidas energéticas se ha visto asociado a actividades como el uso de marihuana, conductas sexuales de riesgo, riñas, falla en el uso de cinturones de seguridad, problemas relacionados con el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol y sustancias psicoactivas (5,6); Las bebidas energéticas producen distintos efectos fisiológicos entre los que se destaca su efecto diurético, termogénico y alteraciones gastrointestinales debido a una mayor cantidad de carbohidratos que ralentizan el proceso absorción gástrica (7,8,9). A diferencia de las bebidas deportivas las cuales reponen líquidos y electrolitos, las bebidas energéticas poseen altas cargas de cafeína lo que genera en parte consecuencias clínicas entre las que destacan broncodilatación, taquicardia, hipertensión, cefalea, emesis y excitación del sistema nervioso central.

## Funciones metabólicas de sus componentes

**La cafeína** es la sustancia más comúnmente encontrada en este tipo de bebidas. En promedio se calcula que una bebida energética de 16 Oz contienen de 70 a 300 mg de cafeína comparándolo con una taza de café de 8 Oz que en promedio contiene 50 a 100 mg de cafeína (10). Entre los efectos fisiológicos generados por la cafeína se encuentra el aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (11). Los efectos adversos suelen manifestarse con ingestas superiores a 200 mg entre los que desatacan cefalea, taquicardia, arritmias y náuseas.

(10,12). La cafeína ha mostrado ser un ergogénico efectivo para los atletas en cantidades moderadas (3-6 mg/kg), absteniéndose de ingerirlo 7 días previos (13), tanto así que la cafeína es una de las sustancias no permitidas por el comité olímpico internacional (14).

En estudios realizados se encontró que valorando variables farmacocinéticas se concluye que la cafeína tiene una absorción oral con un pico plasmático de la sustancia a los 29.8 minutos y una vida media entre 2.7 a 9.9 horas (15).

La cafeína actúa movilizandando las reservas de ácidos grasos y utilizándolas como sustancia energética, lo que permite al deportista mantener sus reservas de glicógeno para ejercicios de extensa duración (16). La cafeína dentro del grupo de las metilxantinas se une a la proteína G de los cardiomiocitos compuesta de tres subunidades, las cuales al activarse generan una cascada de señalización teniendo como intermediario y segundos mensajeros el AMPc que se encarga de generar efectos similares a los desencadenados por la adrenalina. Otras teorías también relacionan la cafeína con mecanismo tales como la inhibición de la PDE-4, agonistas  $\beta_2$  y antagonistas de adenosina (17). A pesar de ello los estudios continúan con el fin de establecer mecanismos de acción específicos y claros. Los efectos generados por la unión a la proteína G son de tipo simpaticomiméticos conllevando a aumentar la glicolisis (18), elevar la presión arterial y un efecto inotrópico y cronotrópico positivo (19). En estudios realizados se sugiere que pacientes que ingieren cafeína aumentan notablemente el gasto urinario (20). La cafeína bloquea los receptores  $A_1$  y  $A_2$  de adenosina, lo que aumenta el número de sinapsis corticales; también interactúa con la fosfodiesterasa e influye en la homeóstasis del calcio intracelular: como consecuencia es un poderoso estimulante del sistema nervioso central, de los músculos de la respiración y del músculo esquelético en general; también produce estimulación cardiaca y dilatación de los vasos coronarios. (21,22).

La forma como actúa la cafeína mencionada previamente es antagonizando los receptores de adenosina que se encuentra en mayor cantidad y casi exclusivamente en el cerebro. La cafeína tiene la propiedad de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, pudiendo actuar como antagonista no selectivo de los receptores de adenosina (23,24). La molécula de cafeína es similar estructuralmente a la adenosina razón por la cual tiene la propiedad de unirse al receptor de adenosina sin activar, generando una inhibición competitiva.

Son varias las funciones que cumple la adenosina entre ellas la protección del cerebro mediante inhibición de la actividad neuronal e incremento del flujo sanguíneo al unirse a receptores A2 $\alpha$  y A2 $\beta$  situados en el músculo liso vascular (25). Al actuar la cafeína genera efectos contrarios a los que la adenosina normalmente ejerce desinhibiendo la actividad neuronal y disminuyendo el flujo sanguíneo. Varias clases de receptores se han descrito; de forma breve los receptores A1 inhiben la absorción del calcio y los A2 $\alpha$  situados en los ganglios basales están relacionados con el comportamiento (26).

Otros mecanismos de acción relacionados de la cafeína son la inhibición competitiva y no selectiva de la fosfodiesterasa la cual aumenta el AMPc, protein quinasa (PKA) e inhibe el TNF- $\alpha$  y la síntesis de leucotrienos reduciendo la inflamación (27-29).

Los inhibidores de fosfodiesterasa ejercen su inhibición sobre las enzimas cAMP-fosfodiesterasa (cAMP-PDE), que convierten al AMP cíclico en su forma no cíclica dentro de las células, entonces, de esta manera permiten la producción de AMPc dentro de las células. El AMPc participa en la activación de la proteína quinasa A (PKA) que inician a su vez la fosforilación de enzimas específicas que intervienen en la síntesis de glucosa. Mediante el bloqueo de su degradación, la cafeína intensifica y prolonga los efectos de la epinefrina y las drogas tipo epinefrina como las anfetaminas, metanfetaminas o metilfenidatos. A su vez, las concentraciones altas de AMPc en las células parietales provocan un aumento en la activación de la proteína quinasa A dependiente de AMPc que a su vez incrementa la activación de la bomba de protones, específicamente la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, teniendo como efecto último, un incremento en la secreción de jugos gástricos ácidos. (27)

**Taurina** (ácido 2-amino-etano-sulfónico) un aminoácido que contiene sulfuro, es el principal aminoácido intracelular del cuerpo y de la dieta humana (30). Presenta un pico plasmático a la hora y media después de la administración y una vida media de eliminación de una hora. (31). La taurina modula la función contráctil del músculo esquelético atenuando el daño inducido por el ejercicio. Hay evidencias que también participa en funciones como neurotransmisor; produciendo una actividad agonista en receptores GABA y glicina generando una actividad depresora del SNC, así mismo regula la concentración celular de sodio y agua; cuando la taurina interactúa con receptores de glicina ante estímulos hipoosmóticos demostrado en experimentación en ratas; es estabilizador de las membranas celulares y modulador de la

excitabilidad neuronal a través de la sensibilización de canales de cloro que hiperpolarizan la célula mediante la activación de receptores de glicina en neuronas de la amígdala cerebral; y participa en la desintoxicación de químicos extraños con mecanismo de acción aun no claro (32,33).

Entre otras funciones biológicas participa en la conjugación de ácidos biliares, tiene efectos antiarrítmicos, inotrópicos y cronotrópicos en el miocardio; así mismo se encarga de la neuromodulación del SNC y funciona como un agente con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias todas estas funciones sin mecanismo directo en algún tipo de receptor pero relacionadas con su función como aminoácido y su interacción en el organismo. La taurina también es importante en los procesos de osmorregulación y detoxificación (32). Sin embargo, las concentraciones en las bebidas energéticas están lejos de las concentraciones terapéuticas. Es segura en el recién nacido ya que la taurina es uno de los aminoácidos que se incluyen en la leche materna de ahí su importancia en el crecimiento y desarrollo (32). En términos generales la taurina no es una sustancia exógena que cause efectos adversos de importancia, de hecho como aminoácido es de total importancia para la formación de polipeptidos y su importancia en el desarrollo neonatal. No se han documentado efectos de mayor importancia y no genera alteraciones del estado mental como otros tipos de sustancias psicoactivas.

**Glucuronolactona** es un carbohidrato derivado de la glucosa y un intermediario en el metabolismo del hombre. Su fórmula molecular es C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>. El ácido glucurónico quien es formado a partir de glucosa es el precursor metabólico inmediato de la glucuronolactona, que es esencial para la detoxificación y el metabolismo, mediante la conjugación en el hígado, de una amplia variedad de sustancias que finalmente se eliminan por la orina. La ingesta de D-glucuronolactona puede ser convertida a ácido D-glucurónico y así ayudar al proceso de glucuronización. Es un metabolito natural, la cual actúa a favor del organismo, eliminando carcinógenos, promotores de tumores y efectos asociados a procesos malignos (33). El conocimiento de la farmacocinética se ha realizado en experimentación con ratas que evidencia un pico plasmático entre 1-2 horas, a pesar de ello, la información en seres humanos es limitada (34).

**Vitaminas B** este tipo de vitaminas son hidrosolubles e importantes en el organismo ya que permiten la realización de muchos procesos metabólicos actuando como cofactores, principalmente en la producción de

energía y la función mitocondrial (35). El complejo de vitaminas incluye: tiamina, riboflavina niacina, ácido pantoténico, hidrocloreuro de piridoxina, biotina, inositol y cianocobalamina. Las vitaminas son las que junto a grandes cantidades de azúcar convierten la mezcla en energía (35).

La tiamina (vitamina B1) es relevante para la descarboxilación oxidativa de los complejos multienzimáticos alfa-cetoacido-hidrogenasa por lo tanto es importante en el metabolismo de carbohidratos (36). La riboflavina (vitamina B2) es trascendental en el requerimiento por las flavoenzimas en la cadena respiratoria que le dan soporte al metabolismo de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas (37). La niacina (vitamina B3), es una coenzima útil para suplir los protones en la fosforilación oxidativa, proceso vital para la producción de energía (38). Así mismo, estimula la producción de L-dopa, dopamina, serotonina y norepinefrina. El ácido pantoténico (vitamina B5) es requerido por la coenzima A, alfa-cetoglutarato y la formación de piruvato deshidrogenasa como también para la oxidación de ácidos grasos (35). La piridoxina (vitamina B6) es una coenzima que hace parte del metabolismo de la homocisteína, glucosa, lípidos, producción de neurotransmisores y síntesis de ADN y ARN (39). Se ha encontrado importancia en la estructuración de proteínas, función del sistema inmune y su utilidad indispensable para la conversión de triptófano en niacina. La biotina (vitamina B7) es la coenzima de las descarboxilasas requeridas para la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos (35). Inositol (formalmente denominado vitamina B8, pero desclasificada ya que es sintetizada en el cuerpo humano) es parte de las membranas celulares contribuyendo a procesos hepáticos y el funcionamiento de músculos y nervios (40). La cianocobalamina (vitamina B12) ayuda a mantener la función de las células nerviosas, necesaria para la producción de ADN e importante para la formación de eritrocitos.

**Guaraná** también conocido como guaranina, es un vino proveniente de las regiones amazónicas rico en cafeína y frutas; el cual ha sido utilizado por los amazónicos para aumentar su energía (41). Guaraná es la planta que tiene más cafeína en el mundo con unos valores que oscilan entre el 2 al 8% (42). Este tipo de sustancia también contiene teobromina y teofilina que son estimulantes del SNC (42). Las dosis de guaraná contenidas en las bebidas energéticas están por debajo de su efecto terapéutico y de eventos adversos cuyo valor es de 3 gramos/día (10) a pesar de ello se han registrado casos de sobredosis de cafeína secundarios a la ingesta de guaraná, la sobredosis de guaraná está relacionada

directamente con los cuadros de intoxicación de cafeína expuesta previamente debido a que el guaraná contiene entre el 2 y 7% de cafeína (4 veces más que el café); aunque las muertes reportadas están relacionadas con episodios convulsivos (43).

**Gingseng** es uno de los suplementos herbales más populares alrededor del mundo (43). Este adaptógeno (hierba que incrementa la resistencia del cuerpo humano al estrés, trauma y fatiga) se utiliza con fines que incluyen: incremento de energía, alivio del estrés y estimulación de la memoria a través de la estimulación de corticotropina vía hipotálamo-hipófisis (43). El gingseng mejora el funcionamiento corporal después de haberla ingerido lo cual se ha comprobado mediante estudios principalmente a través de su rol como antioxidante, dicho proceso consiste en varios mecanismos algunos de ellos evidenciados *in vitro* principalmente inhibición en la reacción de fenton que origina radicales libres, el otro mecanismo *in vivo* esta relacionado con la actividad de enzimas antioxidantes de predominio a nivel hepático (43,44). Mediante el mecanismo antes expuesto mejora el funcionamiento de cada uno de los sistemas del cuerpo humano, a nivel general se observa: mejora en la captación de oxígeno y glucosa a nivel celular, estimulación de la actividad neuronal, mejoramiento en la secreción de adrenocorticotropina, mejoramiento en la función de células T y macrófagos, estimulación de actividad antineoplásica y antiagregante plaquetario (44). Entre los efectos adversos ocasionados por el gingseng se encuentran: hipotensión, edema, palpitaciones, taquicardia, arteritis cerebral, vértigo, cefalea, insomnio, episodios de manía, sangrado vaginal, amenorrea, fiebre, hiporexia, prurito, mastalgia y muerte neonatal (4). Los efectos terapéuticos de esta sustancia en las bebidas energéticas están lejos debido a su baja concentración en las mismas que es de aproximadamente 50 mg; no es segura su ingesta en maternas ni neonatos debido a su relación con androgenización y muerte neonatal (10).

**Ginkgo Biloba** extracto derivado del árbol de Ginkgo Biloba que ha sido utilizado en la medicina china tradicional por siglos (45). Se ha reportado que el extracto de Ginkgo Biloba tiene propiedades antioxidantes, modula la función vasomotora reduciendo la adhesión de los eritrocitos al endotelio, inhibe la activación de plaquetas y células del músculo liso (46). sin llegar a efectos como otros medicamentos tipo aspirina.

**L-carnitina** aminoácido producido principalmente por el hígado y en menores cantidades por el riñón (47). Como complemento dietario la carnitina ha mostrado

incrementar el consumo de oxígeno y aumentar el metabolismo lipídico (47). La evidencia sugiere que la L-carnitina juega un papel esencial como protector frente al daño celular después del estrés generado por el ejercicio (47). Así mismo estimula la hematopoyesis e inhibe la agregación plaquetaria (47). No se muestran efectos benéficos en dosis mayores de 2 gr por el hecho de que estudios muestran su máxima absorción ocurre a esta dosis (48).

**Azúcares** constituyen el elemento básico para la producción de energía en el músculo esquelético, cuyo sustrato es la glucosa. La ingesta de este tipo de azúcares tales como glucosa, sacarosa y fructosa ha mostrado aumentar las reservas de glicógeno y posponer la fatiga generada por el ejercicio (49,50). Una lata de bebida energética contiene alrededor de 54 gramos es decir ¼ de una copa de azúcar (49). A largo plazo la ingesta de azúcar genera efectos no deseables como lo son la resistencia a la insulina y la hiperglicemia asociadas a estados de obesidad (51).

**Antioxidantes** Los antioxidantes son sustancias que pueden proteger a la célula de los efectos nocivos de los oxidantes o radicales libres y contrarrestan, de una manera directa o indirecta, los efectos de los mismo. Al existir una disminución de los niveles de antioxidantes o una inhibición de las enzimas antioxidantes se desencadena un estrés oxidativo, produciendo daño celular por la oxidación a macromoléculas como proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico.

Durante el ejercicio, la inflamación y el estrés oxidativo están asociados al metabolismo y daño muscular (52), sin embargo no se ha visto que a corto o a largo plazo los antioxidantes generen efectos significativos para la suplementación en atletas bien entrenados (53).

## Conclusiones

La venta de bebidas energéticas a menores de edad depende de la legislación de cada país, en Colombia no es claro la normatividad acerca de éstas. El 40% de los jóvenes entre 18 a 24 admite el uso regular de estas bebidas (54). Los argumentos que lideran la razón del consumo son en un 67% de las personas la mejora en las prácticas de sueño, 65% incremento de la energía y el 54% aumentar la diversión con alcohol en las fiestas. La mitad de los jóvenes que ingiere con regularidad éstas bebidas acepta su consumo con alcohol y alucinógenos (55).

Aspectos legales la FDA aprobó el uso de cafeína en bebidas ligeras con un contenido máximo de 0.02% o

Sustancia	Bebida energética (promedio) 16 Oz
Calorías	220
Carbohidratos	54 gr
Sodio	80 mg
Cafeína	160 mg
Taurina	2000 mg
Glucoronolactona	No (solo en algunas bebidas)
Niacina	40 mg
Inositol	50 mg
Piridoxina	4 mg
Cianocobalamina	12 mcg
Riboflavina	6.8 mg
Ácido pantoténico	20 mg
Extracto de ginseng	50 mg
Extracto de guaraná	50 mg
Ginkgo biloba	300 mg
L-carnitina	50 mg
Ácido sórbico	Si
Benzoato de sodio	Si
Ácido cítrico	Si
Saborizantes naturales	Si
Saborizantes artificiales	Si
Colorantes	"caramelo"

**Tabla 1.** Contenido bebidas energéticas promedio (modificado de Mayo Clin Proc. November 2010; 85(11):1033-1041

71 mg por 355 mL (12 Oz), sin embargo son varias las marcas que aun continúan excediendo dicho límite (56).

La cafeína a dosis terapéuticas genera broncodilatación, incrementa la secreción de ácido gástrico, cefalea, náusea, vómito, taquicardia, excitación del SNC. A dosis mayores, el vómito y taquicardia se asocian a alteración del estado mental, arritmias, convulsiones (57,58). La hipokalemia e hiperglicemia también se han reportado, debido a la estimulación β-adrenérgica. La muerte secundaria al envenenamiento por cafeína es rara aunque se han descrito casos. La muerte generalmente es secundaria a arritmias ventriculares (59, 60,61). Los β-bloqueadores como propanolol y esmolol han sido útiles en el tratamiento de la intoxicación por cafeína, a dosis de 0.1-0.2 y 0.5 mg/kg respectivamente en casos de taquiarritmias por ser β<sub>1</sub> agonistas cardiosselectivos (62,63). La mayoría de las veces este tipo de bebidas

energéticas con propiedades específicas, es consumido junto a otro tipo de sustancias que son nocivas para la salud como el alcohol y en algunos casos sustancias ilegales potencializando su efecto.

Las bebidas energéticas y su consumo son más populares día a día debido a la comercialización y globalización de las mismas, sin embargo el conocimiento acerca de sus componentes es limitado y en algunos casos nulo por sus consumidores. Las bebidas energéticas se componen de un número importante de sustancias entre los que se destacan azúcares, vitaminas, aminoácidos, antioxidantes, entre otros; sin lugar a duda el consumo de estas bebidas gira en torno a la cafeína su principal componente. La cafeína es un antagonista de los receptores de adenosina lo que simula en algunos casos efectos simpaticomiméticos similares a los generados por catecolaminas; otros mecanismo de acción están relacionados con la inhibición de la fosfodiesterasa y el TNF- $\alpha$ . La respuesta desencadenada por la cafeína está estrechamente relacionada con hipertensión, inotropía y cronotropía positiva, glicolisis y efecto diurético. La muerte secundaria a la ingesta de cafeína es rara aunque se han descrito casos la mayoría de ellas relacionadas con arritmias cardíacas, probablemente por el consumo de otro tipo de sustancias psicoactivas con las cuales es común consumir dichas sustancias de forma ilegal. Los efectos terapéuticos y medicinales están lejos debido a que las dosis son bajas respecto a las dosis terapéuticas y porque no hay estudios con evidencia clara que permitan considerarlo como elemento medicinal. Consideramos no riesgoso el consumo de estas bebidas en consumo prudente, el uso frecuente puede generar efectos secundarios a intoxicación por cafeína, no recomendándose su consumo con bebidas alcohólicas.

## Referencias

1. Yunusa, I, Ahmad, I. energy- drinks: composition and health benefits .Bayero journal of pure and applied sciences, 4(2): 186 – 191.
2. Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR. Caffeinated energy drinks a growing problem. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):1-10.
3. Bryce DJ, Dyer JH. Strategies to crack well-guarded markets. *Harv Bus Rev.* 2007;85(5):84-92.
4. Ballard SL, Wellborn-Kim JJ, Clauson KA. Effects of commercial energy drink consumption on athletic performance and body composition. *PhysSportsmed.* 2010;38(1):107-117.
5. Thombs DL, O'Mara RJ, Tsukamoto M, et al. Event-level analyses of energy drink consumption and alcohol intoxication in bar patrons. *Addict Behav.* 2009;35(4):325-330.
6. Miller KE. Energy drinks, race, and problem behaviors among college students. *J Adolesc Health.* 2008;43(5):490-497.
7. Riesenhuber A, Boehm M, Posch M, Aufricht C. Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids.* 2006;31(1):81-83.
8. Rashti SL, Ratamess NA, Kang J, Faigenbaum AD, Chilakos A, Hoffman JR. Thermogenic effect of meltdown RTD energy drink in young healthy women: a double blind, cross-over design study. *Lipids Health Dis.* 2009;8:57.
9. Davis JM, Burgess WA, Slentz CA, Bartoli WP, Pate RR. Effects of ingesting 6% and 12% glucose/electrolyte beverages during prolonged intermittent cycling in the heat. *Eur J ApplPhysiolOccup Physiol.* 1988;57(5):563-569.
10. Clauson KA, Shields KM, McQueen CE, Persad N. Safety issues associated with commercially available energy drinks. *J Am Pharm Assoc.* (2003). 2008;48(3):e55-e63.
11. Savoca MR, MacKey ML, Evans CD, et al. Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *Am J Hypertens* 2005; 18:116–120.
12. Calamaro CJ, Mason TB, Ratcliffe SJ. Adolescents living the 24/7 lifestyle: effects of caffeine and technology on sleep duration and daytime functioning. *Pediatrics.* 2009;123(6):e1005-e1010.
13. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM. Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res.* 2009;23(1):315-324.
14. Clarkson PM. Nutrition for improved sports performance: current issues on ergogenic aids. *Sports Med.* 1996;21(6):393-401.
15. Blanchard J, Sawers SJ. The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J ClinPharmacol.* 1983;24(1):93-98.
16. Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, et al. Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J ClinEndocrinolMetab.* 2000;85(6):2170-2175.
17. Piirainen H, Ashok Y, Nanekar RT, Jaakola VP. Structural features of adenosine receptors: from crystal to function *Biochim Biophys Acta.* 2011 May;1808(5):1233-44.
18. Mayo Clinic Staff. Nutrition and healthy eating: caffeine: how much is too much? MayoClinic.com Web site. Published March 24, 2009. <http://www.mayoclinic.com/health/caffeine/NU00600#>.
19. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38(2):227-231.
20. Neuhäuser-Berthold B, Beine S, Verwied SC, Lührmann PM. Coffee consumption and total body water homeostasis as measured by fluid balance and bioelectrical impedance analysis. *Ann NutrMetab.* 1997;41(1):29-36.
21. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981;67(4):1111-1117.
22. Fisher SM, McMurray RG, Berry M, Mar MH, Forsythe WA. Influence of caffeine on exercise performance in habitual caffeine users. *Int J Sports Med.* 1986;7(5):276-280.
23. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci.* 2004 Apr;61(7-8):857-72.
24. Daly JW, Jacobson KA, Ukena D. Adenosine receptors: development of selective agonists and antagonists. *Prog Clin Biol Res.* 1987;230:41-63.
25. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem.* 2001 Nov;79(3):463-84.
26. Addicott MA, Yang LL, Peiffer AM, Burnett LR, Burdette JH, Chen MY et al. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp.* 2009 Oct;30(10):3102-14.
27. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):671-80.
28. Deree J, Martins JO, Melbostad H, Loomis WH, Coimbra R. Insights into the regulation of TNF-alpha production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition. *Clinics (Sao Paulo).* 2008 Jun;63(3):321-8.
29. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):508-11.

30. Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics*. 1989;83(3):433-442.
31. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Krishna CV, Thompson JP, Routledge PA. Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers. *J Amino Acids*. 2010;10.
32. Sato S, Kurasaki M. The physiological role of taurine in tissues and organs, especially in the liver and kidney. *Foods Food Ingred J Jpn*. 2003; 208(2):133-139.
33. Zóltaszek R, Hanausek M, Kilian´ska ZM, Walaszek Z. The biological role of D-glucuric acid and its derivatives: potential use in medicine [in Polish]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008; 62:451-462.
34. Scientific Committee on Food. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. Opinion of the Scientific Committee on Food on additional information on "energy" drinks. Published March 5, 2003. [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out169\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out169_en.pdf).
35. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *ChemBiol Interact*. 2006;163(1-2):94-112.
36. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell MolNeurobiol*. 2008;28(7):923-931.
37. Lakshmi AV. Riboflavin metabolism—relevance to human nutrition. *Indian J Med Res*. 1998;108(1):182-190.
38. Sauve AA. NAD+ and vitamin B3: from metabolism to therapies. *J PharmacolExpTher*. 2008;324(3):883-893.
39. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, Gonzalez-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences an overview. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):7-24.
40. Balla T. Regulation of Ca<sup>2+</sup> entry by inositol lipids in mammalian cells by multiple mechanisms. *Cell Calcium*. 2009;45(6):527-534.
41. da Costa Miranda V, Trufelli DC, Santos J, et al. Effectiveness of guarana (*Paullinia cupana*) for postradiation fatigue and depression: results of a pilot double-blind randomized study. *J Altern Complement Med*. 2009; 15(4):431-433.
42. Smith N, Atroch AL. Guarana's journey from regional tonic to aphrodisiac and global energy drink. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007; 5(10):5.
43. Bahrke MS, Morgan WP, Stegner A. Is ginseng an ergogenic aid? *Int J Sport NutrExercMetab*. 2009;19(3):298-322.
44. Kitts D, Hu C. Efficacy and safety of ginseng. *Public Health Nutr*. 2000 Dec;3(4A):473-85.
45. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Tejjink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006888.
46. Zhou W, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Clinical use and molecular mechanisms of action of extract of Ginkgo biloba leaves in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22(4):309-319.
47. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition*. 2004;20(7-8):709-715.
48. Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J ClinPharmacol*. 2006;46(10):1163-1170.
49. El-Sayed MS, MacLaren D, Rattu AJ. Exogenous carbohydrate utilisation: effects on metabolism and exercise performance. *Comp BiochemPhysiol Physiol*. 1997;118(3):789-803.
50. Burke LM, Millet G, Tarnopolsky MA; International Association of Athletics Federations. Nutrition for distance events [published correction appears in *J Sports Sci*. 2009;27(6):667]. *J Sports Sci*. 2007; 25(suppl 1):S29-S38.
51. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Tejjink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006888.
52. Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *J NutrBiochem*. 2007;18(6):357-371.
53. Margaritis I, Rousseau AS. Does physical exercise modify antioxidant requirements? *Nutr Res Rev*. 2008;21(1):3-12.
54. Oddy WH, O'Sullivan TA. Energy drinks for children and adolescents, erring on the side of caution may reduce long term health risks. *BMJ*. 2009;339:b5268
55. Malinauskas BM, Aebly VG, Overton RF, et al. A survey of energy drink consumption patterns among college students. *Nutr J* 2007;31(6):35.
56. Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR. Caffeinated energy drinks: a growing problem. *Drug Alcohol Depend* 2009;99:1–10.
57. Zimmerman PM, Pulliam J, Schwengels J, MacDonald SE. Caffeine intoxication: a near fatality. *Ann Emerg Med* 1985; 14:1227–1229.
58. Benowitz NL, Osterloh J, Goldschlager N, et al. Massive catecholamine release from caffeine poisoning. *JAMA* 1982; 248:1097–1098.
59. Winek CL, Wahba W, Williams K, et al. Caffeine fatality: a case report. *Forensic Sci Int* 1985; 29:207–211.
60. Holmgren P, Norden-Pettersson L, Ahlner J. Caffeine fatalities: four case reports. *Forensic Sci Int* 2004; 139:71–73.
61. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognized danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001;174:520–521.
62. Berger AJ, Alford K. Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated 'energy drinks'. *Med J Aust* 2009; 190: 41–43.
63. Price KR, Fligner DJ. Treatment of caffeine toxicity with esmolol. *Ann Emerg Med* 1990; 19:44–46.

## DETERMINACIÓN DE LA DOMINANCIA CARDIACA EN RELACIÓN CON LA CAPACIDAD VOLUMÉTRICA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

FABRICIO GUILLÉN<sup>1</sup>, DUVAN ÁLVAREZ<sup>2</sup>, GINA BERNAL<sup>2</sup>, CARLOS BOTERO<sup>2</sup>, ANDREÍNA MARTÍNEZ<sup>2</sup>, ANGÉLICA RANGEL<sup>2</sup>

### Resumen

Las arterias coronarias (derecha e izquierda) son las primeras ramas de la aorta y se encargan de la irrigación del miocardio, manteniendo el adecuado funcionamiento del corazón como bomba central dentro del sistema circulatorio; actualmente se atribuye la dominancia cardiaca en relación al territorio anatómico que recorre cada una de estas arterias. El presente artículo busca respaldar este resultado mediante la aplicación de la ecuación del volumen de un cilindro (ecuación 2), que relacionan la capacidad volumétrica de las arterias coronarias. Para esto se realiza una comparación de la literatura revisada y de los datos obtenidos de cinco corazones humanos formolizados y dos corazones humanos no formolizados (preservados por la técnica Inyección – Corrosión), en los cuales, mediante la disección de las válvulas aórticas y llegando hasta los senos coronarios se logra medir el diámetro de las arterias coronarias.

**Palabras claves:** circulación coronaria, sistema circulatorio, inyección- corrosión, arterias coronarias, dominancia cardiaca.

## DETERMINATION OF THE CARDIAC DOMINANCE RELATED TO THE VOLUMETRIC CAPACITY OF THE CORONARY ARTERIES

### Abstract

The coronary arteries (left and right) are the first branches of the aorta and are in charge of the irrigation of the myocardium, keeping the heart working properly as the central pump within the circulatory system; nowadays the cardiac dominance is given according to the anatomical territory that each one of these arteries covers. It is intended in this article to support that result through the application of the equation of a cylinder's volume (equation 2), which relates the volumetric capacity of the coronary arteries. In order to do this, a comparison of the reviewed literature and the obtained data of five human formolized hearts and two non-formolized hearts (preserved through the Injection-Corrosion technique), in which, through the dissection of the aortic valves up to the coronary sinuses, the measurement of the diameter of the coronary arteries is possible.

**Key words:** coronary circulation, circulatory system, injection-corrosion, coronary arteries, heart dominance.

---

<sup>1</sup> MD, MSc Director del área y Docente Morfología Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Estudiante Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, sexto semestre.  
Correspondencia: Fabricio Guillén, [javier.guillen@unimilitar.edu.co](mailto:javier.guillen@unimilitar.edu.co)  
Andreina Martínez, [u401380@unimilitar.edu.co](mailto:u401380@unimilitar.edu.co)

## Introducción

### Anatomía Cardíaca

El corazón es un órgano ubicado en el mediastino medio inferior, que está constituido por tejido muscular, conectivo y fibroso, quien con sus cuatro cámaras se encarga de propulsar la sangre en el interior de organismo a través de un sistema cerrado. En su lado derecho se encuentra la primera cámara; la aurícula derecha que se encarga de recibir la sangre desoxigenada que llega del cuerpo por medio de las venas cavas superior e inferior, posteriormente es transportada a la segunda cámara; el ventrículo derecho, en donde se dirigirá a los pulmones para realizar el intercambio de CO<sub>2</sub> por O<sub>2</sub>, y dirigirse a la tercera cámara ubicada del lado izquierdo; la aurícula izquierda para finalmente llegar a la cuarta cámara cardíaca; el ventrículo izquierdo, en donde la sangre será eyectada hacia el cuerpo por medio de la aorta (1-7).

Para poder realizar el trabajo de bombeo, el corazón necesita oxígeno y nutrientes que son aportados por las arterias coronarias, que se encargan de irrigar el miocardio. Estas arterias se originan en los senos aórticos de la válvula aórtica y nacen como arteria coronaria derecha y arteria coronaria izquierda (4). La arteria coronaria derecha se encuentra debajo de la orejuela derecha recorriendo el surco auriculoventricular derecho; esta arteria inicialmente da una rama llamada arteria marginal derecha situada en el borde derecho del miocardio y después se incurva con dirección vertical e inferior con el nombre de arteria interventricular posterior, la cual se anastomosa en algunas ocasiones con la arteria interventricular anterior que es rama de la arteria coronaria izquierda (5). La arteria coronaria izquierda después de recorrer debajo de la orejuela izquierda a un centímetro de su comienzo se divide en arteria interventricular anterior (que se encarga de irrigar la cara anterior y lateral del ventrículo izquierdo y el tabique interventricular) y arteria circunfleja que va por el surco auriculo ventricular con dirección izquierda; ella recorre la cara posterior del corazón primero por el surco auriculo ventricular izquierdo, de derecha izquierda para luego incurvarse con dirección inferior terminando en el ápex cardíaco (8-18).

### Materiales y Métodos

Se utilizaron 5 corazones formolizados existentes dentro del laboratorio de morfología de la Universidad Militar Nueva Granada, junto con dos corazones humanos no formolizados del mismo laboratorio; utilizando materia-

les de disección se expuso el sistema coronario, fueron ubicados los senos aórticos y se procedió a medir: diámetros externos, radio de la luz del vaso y longitud total de las arterias coronarias derecha e izquierda, así como la longitud del tronco de la arteria, desde el seno hasta la primera bifurcación.

A los corazones no formolizados se les aplicó la técnica de inyección – corrosión, que consiste en el llenado de conductos (vasos sanguíneos o linfáticos, vías biliares o urinarias, bronquios entre otras) por medio de la inyección de soluciones en su interior. El procedimiento de corrosión consiste en la eliminación del tejido orgánico de una muestra, para visualizar los conductos o las cavidades inyectadas previamente (19).

### Resultados

Con respecto a los corazones no formalizados se realizó la medición tomando la circunferencia o longitud de la arteria coronaria correspondiente dentro de los parámetros aritméticos en milímetros; Debido a que el diámetro medido directamente sería inconcluso y bastante irregular, una vez se realiza la medición de la longitud se obtiene el radio con la ecuación:

**Ecuación 1:** Ecuación para el radio de un cilindro.

$$R = \frac{l}{2\pi}$$

Siendo  $R$  = radio y  $l$  = longitud y después se haya el diámetro.

Los resultados obtenidos se relacionan en la tabla a continuación:

Coronaria	Circunferencia (mm)	Diámetro (mm)
Izquierda	10	3,18471338
Izquierda	7	2,22929936
Izquierda	7	2,22929936
Izquierda	7	2,22929936
Izquierda	10	3,18471338
Derecha	6	1,91082803
Derecha	7	2,22929936
Derecha	6	1,91082803

**Tabla 1.** Mediciones de las arterias coronarias derecha e izquierda.

## Discusión

De acuerdo con la literatura revisada, el diámetro de las arterias coronarias oscila en un rango de 1,5 a 6 mm respectivamente, la coronaria izquierda es entonces un 60% mayor que la derecha lo que concuerda con los datos obtenidos en nuestro laboratorio, donde se encontró que el diámetro promedio de la arteria coronaria izquierda es de 2,67 mm y el de la derecha fue de 2,01 mm; por tanto la coronaria izquierda es 29,47% más grande que la derecha (20,21).

La hipótesis principal que surge a partir del estudio de los diámetros de las arterias coronarias sería poder determinar la dominancia según la capacidad volumétrica que tiene cada una de estas, la cual se establece por medio de la siguiente ecuación:

**Ecuación 2:** Ecuación para el volumen de un cilindro

$$V = \pi r^2 h$$

Partiendo de esta fórmula y observando que  $\pi$  es un valor constante, el volumen de un cilindro va a depender del radio ( $r$ ) y de la altura ( $h$ ).

En este estudio la altura de las coronarias va a ser tan pequeña que el radio no va a variar significativamente, es decir que en la ecuación la altura va a ser constante en todas las coronarias; por tanto el volumen va a depender exclusivamente del radio, por otro lado, sabiendo que el diámetro es el doble del radio, este valor puede ser deducido a partir de las mediciones expuestas en la TABLA 1.

Teniendo en cuenta lo anterior la relación volumen/diámetro termina siendo igual a la proporción:

$$V : r^2$$

### Ecuación 3

Para respaldar la hipótesis, se reemplaza la ecuación utilizando el primero y el último de los datos registrados en la Tabla 1:

Coronaria Izquierda	Circunferencia: 10 mm	Diámetro: 3,18471338 mm
---------------------	-----------------------	-------------------------

$$\text{Ecuación 2: } V = \pi r^2 h$$

$$\pi: 3.14159265$$

$$r^2: 0.025356 \text{ centímetros}^2$$

$$h: 0.01 \text{ centímetros}$$

$$V_1 = 0.007965822 \text{ cc}$$

Coronaria derecha	Circunferencia: 6 mm	Diámetro: 1,91082803 mm
-------------------	----------------------	-------------------------

$$\text{Ecuación 2: } V = \pi r^2 h$$

$$\pi: 3.14159265$$

$$r^2: 0.00912816 \text{ centímetros}^2$$

$$h: 0.01 \text{ centímetros}$$

$$V_2 = 0.002867696 \text{ cc}$$

Por medio de esta relación matemática se puede llegar a deducir que las arterias que más volumen toleran en su interior van a ser las coronarias izquierdas, partiendo que todas tienen la misma capacidad de distensión.

## Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos:  $V_1 = 0.007965822$  cc que representa el volumen que puede llegar a transportar una arteria coronaria izquierda en un milímetro de longitud y el resultado:  $V_2 = 0.002867696$  cc que a su vez representan el volumen para una coronaria derecha en un milímetro de longitud, se puede llegar a deducir que cuanto mayor sea la capacidad de volumen dentro de la arteria mayor va ser a su vez el territorio muscular irrigado; por ende dentro de los corazones estudiados, la dominancia cardiaca es atribuida a la arteria coronaria izquierda, respaldando los resultados obtenidos en la literatura reportada (19-25).

La importancia de extrapolar datos matemáticos como los revisados dentro del presente artículo radica en respaldar o no los datos de la dominancia cardiaca, que hasta este momento únicamente son atribuidos de acuerdo al recorrido anatómico de las arterias coronarias; mediante estos resultados se puede argumentar como una disminución en la capacidad volumétrica disminuye directamente la eficiencia de irrigación miocárdica que aporta cada vaso, así mismo, representa un reto para futuras investigaciones buscar la forma de desarrollar un método no invasivo que aporte los datos necesarios para aplicar las ecuaciones matemáticas mencionadas,

de esta manera la aplicabilidad de la técnica descrita sería mucho más tangible.

## Bibliografía

1. Latarjet M, Ruiz LA. Anatomía Humana. 4ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2004.
2. Drake R, Vogl W, Mitchell AWM. Anatomía para estudiantes: Gray. 1ª ed. España: Elsevier; 2007.
3. Bouchet A, Cuilleret J. Anatomía descriptiva, topográfica y funcional: Tórax. 2ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1987
4. Ballesteros LE, Ramírez LM, Forero P. Estudio del seno coronario y sus tributarias en individuos colombianos. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(1):9-15.
5. Bastarrika G, Burgos A, Azcárate P, Castaño S, Pueyo J, Alegría E. Anatomía normal, variantes anatómicas y anomalías del origen y trayecto de las arterias coronarias por tomografía computarizada multicorte. *Radiología*. 2008;50:197-206.
6. Ugalde H, Ramírez A, Dussailant G, Ayala F, García S, Silva AM, et al. Angiografía coronaria: indicación, resultados y complicaciones en 5.000 pacientes consecutivos. *Rev Méd Chile*. 2007;135:829-838.
7. Abuchaim DCS, Spera CA, Faraco DJ, Ribas JM, Malafaia O. Coronary dominance patterns in the human heart investigated by corrosion casting. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009; 24(4):514-518.
8. Ballesteros LE, Corzo EG, Saldarriaga B. Determinación de la Dominancia Coronaria en Población Mestiza Colombiana . Un Estudio Anatómico Directo. *Int J Morphol*. 2007; 25(3):483-491.
9. Ballesteros LE, Ramírez LM, Saldarriaga B. Descripción Morfológica e Implicaciones Clínicas de Puentes Miocárdicos: un Estudio Anatómico en Colombianos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):249-255.
10. Ballesteros LE, Ramírez LM, Quintero ID. Right coronary artery anatomy: anatomical and morphometric analysis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(2):230-237.
11. Navarro del Amo LF, Iñiguez A, Ibagollín R, García R, Fernández I, Rodríguez R. Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a implantación de stent en arterias coronarias nativas. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(2):172-178.
12. Gómez-Barrado JJ, Turégano S, Fernández-Portales J. Ate-roembolia tras angiografía coronaria. *Clin Investig Arterioscler*. 2005;17(4):196.
13. Idaberri E, Quiroga C, Spielberg M, Pasinato C. Angioplastia al tronco de la coronaria izquierda. Curso anual de Auditoria Médica; 2010; Buenos Aires, ARG. Buenos Aires, ARG: Hospital Alemán; c2010. p. 1-33.
14. Markl M, Kilner P, Ebberts T, Ebberts T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(7):1-22.
15. Morrow D. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*. 2010;121:2681-2691.
16. Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Gibson CM. Coronariografía: más allá de la anatomía coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(6):596-608.
17. Ballesteros LE, Ramirez LM, Saldarriaga B. Evaluación de las ramas diagonales, anterosuperior, posterolateral derecha y lateral del corazón. Un estudio en individuos Colombianos. *Int J Morphol*. 2009;27(4):1073-1080.
18. Pradenas I, Henriquez J, Olave E. Relaciones Biométricas del Anillo Atrioventricular Izquierdo y las Arterias Coronarias en el Hombre. *Int J Morphol*. 2009;27(3):683-689.
19. Rathore S. coronary vessel angioplasty: outcomes and technical considerations. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:915-922.
20. Rojas JD, Ballesteros LE. Ramas Emergentes del Arco Aórtico en Fetos Humanos . Un Estudio Descriptivo Directo en Población Colombiana. *Int J Morphol*. 2009;27(4):989-996.
21. Said SAM. Current characteristics of congenital coronary artery fistulas in adults: A decade of global experience. *World J Cardiol*. 2011;3(8):267-277.
22. Ugalde H, Ramírez A, Ugalde D, Farías E, Silva AM. Nacimiento anómalo de las arterias coronarias en 10.000 pacientes adultos sometidos a coronariografía. *Rev Med Chile*. 2010;138:7-14.
23. Widimsky P, Rohác F, Stásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2011; 33(1):86-95.
24. Y-Hassan S, Lindroos MC, Sylvén C. A Novel Descriptive, Intelligible and Ordered (DINO) Classification of Coronary Bifurcation Lesions. *Circulation*. 2011;75:299-305.
25. Zhang J-J, Liu T, Feng Y, Wu W-F, Mou C-Y, Zhai L-H. Diagnostic value of 64-slice dual-source CT coronary angiography in patients with atrial fibrillation: comparison with invasive coronary angiography. *Korean J Radiol*. 2011;12(4):416-423.

## MODIFICACIONES ANATÓMICAS RELEVANTES EN LA EVOLUCIÓN DE LOS HUESOS DEL CRÁNEO ENTRE EL AUSTRALOPITHECUS AFARENSIS Y EL HOMO SAPIENS

JAVIER F. GUILLÉN O.<sup>1</sup>, JAIRO RINCÓN S.<sup>2</sup>, TATIANA GONZÁLEZ G.<sup>2</sup>, DANIELA MONSALVE M.<sup>2</sup>, SUSANA PÉREZ R.<sup>2</sup>, PAOLA PÉREZ C.<sup>2</sup>, RICHARD ROMERO N.<sup>3</sup>, VIVIAN KARIME MUÑOZ<sup>4</sup>

### Resumen

La historia de la evolución del hombre esta asociada de manera considerable al medio en el cual se ha venido desarrollando, y a sus hábitos de vida. En la presente revisión, los autores pretenden realizar un breve recuento y un hacer análisis comparativo de los cambios anatómicos de los huesos del cráneo entre el Australopithecus afarensis y el Homo sapiens. Así mismo registramos las modificaciones notables de las características anatómicas de los huesos del cráneo apreciadas a lo largo de la historia y mediante la recopilación de datos significativos prehistóricos hasta llegar a tiempos actuales con el fin de identificar los principales factores que han podido influir en este paulatino cambio, destacando las principales modificaciones de las estructuras del cráneo humano.

**Palabras clave:** Antropología, Evolución, Huesos Cráneo, *Australopithecus afarensis*, *Homo sapiens*.

## RELEVANT ANATOMICAL MODIFICATIONS IN THE EVOLUTION OF THE SKULL BONES BETWEEN THE AUSTRALOPITHECUS AFARENSIS AND HOMO SAPIENS

### Abstract

The history of human evolution is associated significantly to the medium in which it has been developed and their habits of life. In this review, we discuss a brief account and a comparative analysis of the anatomical changes of the skull bones between the Australopithecus afarensis and Homo sapiens. We also recorded the notable changes of the anatomical features of the skull bones appreciated throughout the history and by collecting meaningful data to prehistoric times until today in order to identify the main factors that have influenced this gradual change, highlighting the main changes of the structures of the human skull.

**Key words:** Anthropology, Evolution, Skull Bones, *Australopithecus afarensis*, *Homo sapiens*.

---

<sup>1</sup> Médico y Cirujano. Universidad Rosario; M.Sc. educación Universitaria. Universidad Javeriana. Coordinador de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Estudiante VIII semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> Estudiante VI semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>4</sup> Estudiante V semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

## Introducción

Los últimos tres millones de años el cráneo humano ha estado sujeto a constantes transformaciones morfológicas, asociadas de manera considerable al medio en el cual se ha venido desarrollando y a sus hábitos de vida como son el dominio del fuego, la competencia con depredadores, el uso de la piedra, entre otros, destacándose las modificaciones ocurridas en la bóveda craneana con el fin de ajustarse al crecimiento y desarrollo del cerebro. De igual forma, es importante destacar el achatamiento del rostro, el retroceso de la mandíbula y la disminución del tamaño de los dientes y su disposición, sin dejar de lado la indiscutible relación existente entre el tamaño de la bóveda craneana y atrofia de los músculos de la masticación, un punto determinante en el desarrollo del cráneo humano a lo largo de la historia, lo que hace suponer que no solo los factores genéticos intervienen en dichas modificaciones, sino que también aspectos como la alimentación y entorno social determinan estos cambios. Al llegar a la época de la evolución del ser humano moderno, cabe resaltar que continúan siendo primates, tal como los gorilas y chimpancés; sin embargo, en algún punto de dicha evolución el desarrollo humano tomó una orientación diferente. Si bien continúa existiendo gran similitud entre estos, el estudio realizado abordará no solo los aspectos morfológicos sino que también los fisiológicos y genéticos que puedan haber tenido un papel determinante en las modificaciones del cráneo hasta el día de hoy (1,2).

## Evolución del hombre

La aparición del primer homínido conocido también como el primer ancestro común de la familia biológica a la que pertenecemos todos los humanos, debió suceder según información basada en los fósiles encontrados en el periodo de pleistoceno, correspondiente a la edad de hielo en Europa. Este dato es especialmente importante, puesto que el clima determina las migraciones del hombre primitivo, las cuales definen rasgos físicos y culturales (3, 4).

De hecho, la aparición del hombre es muy reciente, por ejemplo, si comparáramos todas las eras geológicas que resumen en épocas la vida en la tierra y supusiéramos que todas juntas duran una hora, la presencia del hombre estaría en el orden de los últimos dos segundos de esa hora y la civilización como tal, en el último decimo de segundo.

El hombre actual ha evolucionado de manera considerable desde su aparición, y sin embargo comparte

varios rasgos con el linaje de donde proviene, desde su concepción como animal hasta el humano actual. Por ejemplo la ubicación frontal de los ojos, un cerebro relativamente grande, cinco dedos, manos o patas delanteras más articuladas y presencia de uñas.

En lo referente al desarrollo y cambio morfológico del cráneo, puede explicarse en parte por la vida arbórea a la que tuvo que adaptarse el hombre primitivo, que incluyó el perfeccionamiento de la percepción sensorial, aprender a usar sus manos y algo aún más significativo, la bipedestación, que tuvo un gran impacto sobre la morfología de su cerebro, para adaptarse a estos cambios. De la capacidad de adaptarse a la vida en los árboles dependía la supervivencia de los hombres primitivos, y por esto el cerebro debió desarrollarse a la par, al igual que el cráneo.

## Diferentes orígenes

Es posible que hayan existido varios orígenes en la evolución del ser humano. Por ejemplo, el modelo multirregional expone que los principales grupos humanos, asiáticos, australianos, aborígenes y europeos, proceden de allí mismo donde habitan actualmente. Esto se sustenta en la alta diversidad humana y la variabilidad genética que caracteriza a la humanidad.

Otra posibilidad del origen del ser humano es la teoría de Eva, que sugiere que una especie única fue capaz de poblar toda la tierra, venciendo las adversidades de las distancias y el clima. Además de esto, las poblaciones africanas primitivas, consiguieron vencer a las otras culturas, adaptándose a sus costumbres e implantando su linaje. Todo esto gracias a, según la teoría, a un gen especial mitocondrial que confería la capacidad del lenguaje a la población africana.

Sin embargo, la teoría multirregional es bastante polémica y ha sido rebatida por parte de los biólogos moleculares que manifiestan su posición a favor de un único origen Africano, Eva, que es la primera mujer, o por lo menos de la cual la humanidad actual posee en común el ADN mitocondrial (5,6).

## El *Australopithecus afarensis*

Los *Australopithecus* son homínidos, de los cuales los más antiguos vivían en África oriental y meridional durante un periodo de tres millones de años. Estos homínidos serían nuestros antepasados (según P. V Tobías, D. Johanson y T. White) ya que se ha evidenciado que el

*Australopithecus afarensis* es la matriz común, por una parte del origen del *Australopithecus africanus*, *A. boisei*, *A. robustus* y, por otra, del origen del género *Homo*, con el *H. habilis*, *H. erectus* y el *H. sapiens*. Uno de los fósiles más conocidos y fiables es el *Australopithecus afarensis*, nombre derivado de la región de Afar y del grupo nómada Afar de origen musulmán conocido en Kenia, en Etiopía y en Tanzania entre 4 y 2.7 millones de años (7, 8). Sus características físicas combinan un mosaico de rasgos simianos y humanos incluyendo un rostro grande, tosco, mandíbula proyectada hacia adelante y volumen encefálico de 300 a 400 cc. Cuenta además con una baja estatura de 1,10 a 1,30 metros y miembros robustos; una característica plenamente confirmada es su locomoción bípeda, que conserva ciertos rasgos simianos, tales como los brazos más largos que los del hombre moderno, dedos de las manos y pies incurvados, hallazgos que hacen referencia a su antigua forma de desplazamiento así como también a su agilidad para trepar los árboles (9, 10).

Actualmente, existe un esqueleto casi completo de un ejemplar hembra de *Australopithecus afarensis*, denominado "Lucy", por la canción de los Beatles "Lucy in the sky with diamonds" que el equipo de antropólogos escuchaba cuando realizó su descubrimiento en 1974 en la localidad de Afar (de ahí *afarensis*), a 150 kms de Addis-Abeba, en Hadar, Etiopía, y que tiene una data de tres millones de años (8, 11). Lucy es uno de los fósiles más conocidos y estudiados, y además constituye la primera evidencia de un ancestro cercano a los humanos actuales. Así mismo se pudo establecer que su postura era bípeda con características craneales simiescas, por lo que se considera una especie pivote (12); desafortunadamente solo fue posible recuperar el 40% de 'Lucy', por lo que estructuras principalmente craneofaciales fueron desconocidas hasta que se encontraron nuevos restos, que permitieron complementar la información ya obtenida. Era necesario establecer las características propias de los *Australopithecus*, para así poder diferenciarlos con seguridad de su antecesor, el *Ardipithecus ramidus* con quien tienen un gran parecido (13, 14).

Se ha encontrado un dimorfismo sexual importante en el *Australopithecus afarensis* dado no solo por el tamaño general del cuerpo sino por características propias de estructuras craneales, que además evidencian distanciamiento evolutivo de primates como gorilas y chimpancés (13).

Los dientes anteriores del *Afarensis* son bastante grandes, similares en tamaño a los de un chimpancé, pero a dife-

rencia de este, presentan un patrón claramente homínido, en el que los incisivos laterales son más pequeños que los centrales, además sus molares exhiben tres características distintivas: se disponen en orden ascendente según su tamaño (los más pequeños son los primeros en una vista anteroposterior), sus raíces son aserradas y además los terceros molares presentan coronas triangulares. Por otro lado, los caninos de los machos eran más grandes y agudos, de igual forma presentaban un cuerpo mandibular más robusto que el de las hembras y cierto grado de prognatismo (12, 15).

### Hueso Frontal

Específicamente del cráneo del *A. afarensis* cabe resaltar el hueso frontal. Si bien a simple vista es muy parecido al de un chimpancé, un estudio más detallado revela diferencias importantes; el hueso es más grueso y denso que el de un chimpancé, además los arcos superciliares son más prominentes (torus supraorbitario) y no se encuentran separados por un surco, rasgos anatómicos que en vista lateral, presentan un aspecto muy similar al del Gorila (12, 16). El torus supraorbitario era el encargado de proteger la parte superior de la cara de la enorme presión provocada por los imponentes maxilares y los poderosos músculos masticadores. Además el escaso desarrollo de los lóbulos del cerebro hace que el cráneo tome una forma de campana.

### Hueso Parietal

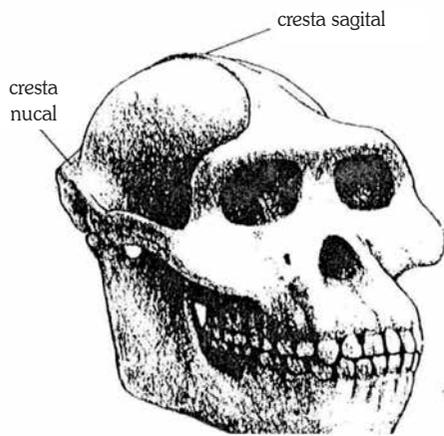
Por otro lado, una particularidad que presenta el hueso parietal es la cresta sagital, prominencia ósea en la unión de los dos parietales que se desarrolla a lo largo de la sutura sagital del cráneo (Figura 1). En el *A. afarensis* la cresta sagital es pequeña, poco alta y colocada posteriormente, y al igual que en el Gorila, la inserción del músculo temporal demuestra un tipo de masticación frontal que recurre a la utilización de los dientes anteriores. La presencia de la cresta sagital depende del desarrollo del aparato masticador y su función suele ser la de aumentar la superficie de inserción de los músculos temporales, incrementando la presión de la mordedura (17, 18).

El *Australopithecus robustus* es un ejemplo claro en donde se observa la cresta sagital prominente. Esto significa que poseían un aparato masticador muy desarrollado (mandíbula grande y piezas dentarias grandes). Se cree que es una adaptación de la especie al consumo de vegetales duros, es decir que necesitaban un tiempo de trituración prolongado.

Otros hallazgos de donde podemos deducir que el *A. afarensis* tenía poderosos músculos para la masticación, es a partir de la observación del gran volumen de los cigomáticos, un gran surco pre nasal, cresta en el asterión y un paladar y dentición primitivos, con raíces largas y curvadas hacia atrás. La cresta en el asterion es signo de que los músculos temporales llegaban al plano sagital.

### Hueso Occipital

En el *A. afarensis* el foramen magno no está totalmente centrado sobre la columna. Esto hace que presente una cresta occipital o nugal, saliente del cráneo a nivel de la nuca para la inserción de los músculos del cuello con el fin de sostener la cabeza (19).



**Figura 1.** Característica anatómica de la cresta sagital y nugal en el *A. afarensis*. Tomado de: *Reconstrucción del cráneo de un macho de A. afarensis. Australopithecus afarensis*.p.19-29.

### El gen ahorrador: evolución bioquímica del metabolismo

La evolución desde un homínido cuadrúpedo vegetariano de vida arbórea y cerebro pequeño, a un bípedo de vida terrestre, omnívoro, de tendencias carnívoras, con un cerebro de mayor tamaño y funciones más complejas produjo una modificación en sus hábitos de alimentación (20, 21).

Para esto fue necesario desarrollar insulino resistencia en algunos tejidos así mismo desarrollar cierto grado de resistencia a la leptina, con el fin de optimizar el uso de glucosa por aquellos tejidos estrictamente dependientes de esta molécula. Estos cambios se traducen en lo que ahora se denomina el genotipo del “gen ahorrador”, que finalmente se expresa en un fenotipo que propicia

la acumulación de grasa en respuesta a una mayor necesidad de energía. Actualmente esto no es necesario, mas sin embargo, este gen se sigue expresando, y más si tenemos en cuenta que las mutaciones desde el punto de vista evolutivo, ocurren aproximadamente cada cien mil años, por lo cual nuestro mapa genético no ha variado o ha variado muy poco, a pesar de que la nutrición actual es notablemente diferente a la de nuestros ancestros (22, 23).

### *Ardipithecus ramidus*

Hace aproximadamente cinco millones de años, en los bosques de lo que ahora es Kenia, Etiopía y Nigeria, habitaba el *Ardipithecus ramidus*, un homínido muy bien adaptado a las condiciones climáticas de su hábitat tropical. Era un mamífero de vida arbórea de aproximadamente 1,20 metros de altura, cuadrúpedo, esencialmente vegetariano y con volumen encefálico de 400 cc.

Su estructura dental estaba adaptada a la dieta basada en vegetales. Esto incluía incisivos espatulados para cortar, molares planos para moler y triturar raíces, tallos, frutos, etc., y caninos muy poco desarrollados.

El alimento lo obtenía con mucha facilidad, y de esta forma, su alimentación era casi continua y esencialmente rica en carbohidratos, por lo cual fisiológicamente necesitaba secretar bajos niveles de insulina, puesto que los carbohidratos que consumía mayoritariamente el *Ardipithecus*, no le producían variaciones bruscas de la glicemia. Se puede deducir que la sensibilidad a la insulina de sus tejidos debió haber sido alta, característica que aún conservan los mamíferos herbívoros, y la mayoría de los primates.

Por todo lo anterior, el *Ardipithecus* tenía una vida muy sedentaria ya que no le costaba esfuerzo físico el obtener su alimento. Por esta razón, su tejido adiposo fue escaso y esencialmente de distribución subcutánea, ya que no necesitaba gran cantidad del mismo como reserva energética. La acumulación de energía en forma de grasas no le aportaba ninguna ventaja evolutiva, y por esa misma razón no habían *Ardipithecus* obesos (20, 22).

### *Australopithecus afarensis*: el gen ahorrador

Un millón y medio de años después, el clima tropical del este de África se tornó en largos períodos de sequía, con la consiguiente disminución de las selvas. Los alimentos no eran tan abundantes en estas condiciones, por lo cual el *A. afarensis* se vio obligado a bajar del árbol.

Su andar cuadrúpedo tuvo que adaptarse a recorrer grandes distancias en busca del alimento, por medio de la modificación anatómica donde se irguió y comenzó a desplazarse en dos pies, iniciando así la bipedestación y conservando los largos brazos, ya que aún practicaba la braquiación en las ramas de los árboles (16, 24).

A diferencia del *Ardipithecus*, los ejemplares machos y hembras del género *Australopithecus* debían caminar largas distancias, bajo un sol fuerte en busca del alimento que era escaso, lo cual implicaba un gran gasto energético.

La dentadura de los *Australopithecus* no indica cambios, lo que sugiere que su dieta seguía basándose en vegetales, con una dieta pobre en proteínas. Sin embargo, el consumo de legumbres y cereales debió haber disminuido, por la difícil obtención de los mismos (26). De esta forma, cuando hallaban alimentos, consumían bastantes cantidades para reponer la energía perdida y prepararse para los períodos de escasez. El *Australopithecus* requirió entonces de contar con una reserva energética. Para esto hizo uso de los lípidos, que se pueden acumular en forma anhidra, en gran cantidad en relación al peso del individuo y cuyo aporte energético es mucho mayor al de los carbohidratos y las proteínas.

Los períodos de adaptación a la hiperfagia y a la hambruna, incluyeron modificaciones bioquímicas a la sensibilidad de la insulina y la leptina, por parte del tejido adiposo y muscular. Había que acumular energía, y para esto era necesario obtener la glucosa, el principal nutriente, y digirirla mayoritariamente al tejido adiposo para convertirla en triacilglicérolos de depósito.

El músculo esquelético, acostumbrado al trabajo corto y de poco esfuerzo en el *Ardipithecus*, fue obligado a realizar mucho más trabajo, grandes caminatas, huida de depredadores, perseguir la comida, etc., por lo cual tuvo que adaptarse a utilizar preferentemente ácidos grasos como combustible metabólico en vez de glucosa, y reservar esta para aquellos tejidos que son estrictamente dependientes de la glucosa como el cerebro y los eritrocitos. De esta forma, aumentó la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, para almacenar triacilglicérolos y disminuyó la sensibilidad a la insulina del tejido muscular, para ahorrar glucosa. Esto inició el "genotipo ahorrador", caracterizado por una sensibilidad diferencial a la insulina por parte del tejido adiposo y muscular.

Por su parte, la leptina, hormona secretada principalmente por el tejido adiposo y que inhibe el centro del hambre

en el hipotálamo, indica una sensación de saciedad. Sin embargo, cuando Lucy encontraba alimento, debía comer hasta saciarse o más aún si era posible, y para que esto tuviera lugar, era necesario crear una condición de resistencia a esta hormona y tener la posibilidad de acumular más reservas energéticas en el tejido adiposo. El abundante tejido adiposo comenzó a acumularse alrededor de los órganos digestivos, en la cintura, y en la región glúteo femoral. De esta forma y con el *Australopithecus afarensis* se dio inicio a la obesidad ginoide y androide (22).

### *Homo sapiens sapiens*

Actualmente se considera que todos los humanos actuales provenimos del *Homo ergaster*, antecesor inmediato del *Homo sapiens sapiens* (14, 27). Su dieta era básicamente carnívora, es decir era hiperproteica y para esto hubo una adaptación mayor a la del *A. Afarensis*, a la resistencia a la insulina que se consolidó en estos Homos. La resistencia a la insulina estimula la actividad biosintética del tejido adiposo, acumulando triacilglicérolos en los adipocitos. A este efecto, debemos agregar la resistencia a la leptina, que favorece la ingesta de grandes cantidades de alimento, para enfrentar los períodos de hambruna y el clima frío de las últimas glaciaciones que tuvo que enfrentar este antepasado.

El desarrollo de la caza lo practicó con los animales terrestres y marinos, lo que influyó notablemente el desarrollo del cerebro, en tamaño y funciones.

Posteriormente y hace unos cincuenta mil años, determinó su asentamiento en diferentes lugares de Europa, Asia y Oceanía, convirtiéndose en un individuo agrícola que aprendió a cultivar sus propios alimentos y a domesticar animales para su propio consumo. A pesar de estos cambios en el patrón nutricional del *Homo sapiens*, la genética ya estaba determinada, en lo que se refiere a la resistencia a la insulina y a la leptina (25, 28). El tejido adiposo, antes un reservorio de energía para las etapas de hambre, se convirtió en un reservorio de los excedentes energéticos, con la consiguiente disminución de los períodos de carestía y el aumento de la obesidad.

En la actualidad, la mayoría de la población industrializada, dispone de alimentos de todo tipo, de recursos para poder adquirirlos y de la facilidad de encontrarlos e cualquier lugar o momento, ya no sale a cazarlos o a recolectarlos y no corre para obtenerlos (29). Sin embargo aún heredamos el gen ahorrador, que sigue expresándose sin que se requiera de su acción. El resultado es la actual

epidemia de obesidad y el síndrome metabólico en los países desarrollados y ahora en los del tercer mundo.

## Discusión

Como se ha venido ilustrando vemos que el cráneo de los homínidos tiene una serie de características óseas que van a ir desapareciendo en los diferentes pasos de la evolución. Uno de esos cambios es la cresta sagital.

De forma similar la protuberancia occipital también ha mostrado cambios evidentes a lo largo del período, es muy abombado en los simios y se va perdiendo en la evolución humana. En el *Homo sapiens* la cresta nuchal está ausente, el área del plano de la nuca se ha reducido mucho y su posición se encuentra debajo, en vez de estar en la parte posterior del cráneo. Esta nueva disposición proporciona un contorno liso, esférico a la parte posterior del cráneo humano.

Así mismo ha cambiado la posición del foramen magno. La posición más o menos retrasada es muy importante para saber si nos encontramos ante un ser bípedo o cuadrúpedo, es decir, si se camina en posición erecta o no. En los cuadrúpedos la posición es muy retrasada, prácticamente a la altura de la protuberancia occipital externa, según evolucionan los homínidos se va adelantando hasta situarse en la base del cráneo.

Es de tal forma como la posición más o menos adelantada del foramen magno nos orienta de la mayor o menor actitud bípeda del individuo que se esté evaluando.

Igualmente se presentan cambios en la posición de los cóndilos occipitales. En los cuadrúpedos la mayor parte del peso de la cabeza se desliza hacia adelante de los puntos giratorios. Los fuertes músculos del cuello necesarios para la estabilidad ocultan totalmente el contorno esquelético de la región cervical. En los homínidos modernos, los cóndilos occipitales están muy próximos al centro de gravedad de la cabeza. Nuestra cabeza casi se balancea por sí sola en lo alto de la curva cervical; por ello, sólo necesitamos en el cuello unos músculos relativamente pequeños; tenemos un cuello distintivamente largo y delgado.

Por otro lado la redondez continúa en la región frontal del *Homo sapiens* está claramente relacionada con el hecho de que nuestro cerebro es el más grande y pesado en comparación con los cerebros de los primates.

Otro cambio evolutivo ha sido el desplazamiento del maxilar superior. En los cuadrúpedos el corrimiento hacia

adelante continúa en el maxilar superior, dando lugar al prognatismo. En cambio, el maxilar superior de los seres humanos actuales es ortognato; se alinea verticalmente con la frente, directamente bajo la cavidad orbitaria. También vemos el *Homo sapiens* tiene maxilares más pequeños, músculos masticadores menos poderosos y un toro supraorbitario más reducido. Un factor que se atribuye a la reducción del tamaño de los maxilares es la introducción de alimentos cocinados, puesto que no tienen que ser masticados tan vigorosamente como los crudos.

Finalmente es necesario destacar los cambios evolutivos de nuestro aparato masticador, uno de los rasgos más importantes y distintivos. El *Australopithecus robustus* tiene una arcada dental en la que largas hileras en paralelo de molares y premolares se unen por una curva de caninos e incisivos en forma de U. Por contraposición, la arcada de los humanos actuales es parabólica o redondeada y está muy comprimida para conformarse a su ortognatismo.

Los incisivos y caninos del *A.robustus* son grandes en comparación con sus molares e imponentes en comparación con los incisivos y caninos de los *Homo sapiens*; los incisivos y caninos de un homínido son pequeños en comparación con sus molares. Estas diferencias implican adaptaciones alimentarias radicalmente diferentes. El imponente tamaño de los dientes delanteros del *A.robustus* está probablemente relacionado con el uso de los incisivos y caninos para cortar y desgarrar la cubierta exterior de vegetales leñosos, como el bambú y la cáscara dura de los frutos del bosque. La estructura dental característica de los homínidos (incisivos y caninos pequeños en relación con grandes molares) sugiere una dieta diferente, basada en sustancias que los dientes delanteros transforman fácilmente en trozos del tamaño de un bocado, pero que después deben ser trituradas y molidas durante bastante tiempo antes de poder ser ingeridas (25,30).

## Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada y sus docentes por el apoyo brindado a nuestra formación profesional.

## Referencias

1. Custance A. The supposed evolution of the human skull. Doorway Papers .Genesis and the Early Man. 1977 2: IV section. [http://www.custance.org/Library/Volume2/Part\\_IV/Chapter1.html](http://www.custance.org/Library/Volume2/Part_IV/Chapter1.html)
2. Asia S, James HVA, Petraglia MD. Modern Human Origins and the Evolution of Behavior in the Later Pleistocene Record of. 2005; 46:3-27.

3. Etlar D. The Fossil Evidence for Human Evolution in Asia. *Annu. Rev. Anthropol.* 1996; 25:275-301.
4. Etlar DA. Homo erectus in East Asia: Human Ancestor or Evolutionary Dead-End? Box 1: Pleistocene hominid phylogenies: multilinear and recent out of Africa theories. 2000; 4(1):37-50.
5. Thorne A, Wolpof M. Evolución Multirregional de los Humanos. *Revista Investigación y Ciencia.* 1992:14-20.
6. Forster P. Ice Ages and the mitochondrial DNA chronology of human dispersals: a review. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences.* 2004; 29:255-64.
7. Marmelada CA. Evolución Humana: los descubrimientos más recientes. 2006:1-48.
8. Reconstrucción del cráneo de un macho de *A. afarensis*. *Australopithecus afarensis.* 19-29.
9. Tattersall I, Schwartz J. Hominids and Hybrids: The place of Neanderthals in human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.* 1996; 96:7117-19.
10. Ray N, Currat M, Berthier P, Excoffier L. Recovering the geographic origin of early modern humans by realistic and spatially explicit simulations. 2005; 1161-7.
11. Bermúdez de Castro JM, Arsuaga JL, Carbonell E, Rosas A, Martínez I, et al. A hominid from the lower Pleistocene of Atapuerca, Spain: possible ancestor to Neanderthals and modern humans. *Science (New York, N.Y.).* 1997; 30:1392-5.
12. Kimbel W, Johanson D, Rak Y. *The Skull of Australopithecus afarensis.* 1aEd. New York: Oxford University Press; 2004.
13. Kimbel W, Johanson D, Rak Y. The first skull and other new discoveries of *Australopithecus afarensis* at Hadar, Ethiopia. *Nature.* 1994; 31:449-51.
14. Foley R. Adaptive radiations and dispersals in hominin evolutionary ecology. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews.* 2003; 7:11(S1):32-7.
15. Corsi CM. Aproximaciones de la neurociencia a la conducta. 2ª Ed. México: Editorial El Manual Moderno. 2004:65-71.
16. Finarelli J, Clyde WC. Reassessing hominoid phylogeny: evaluating congruence in the morphological and temporal data. *Paleobiology.* 2004; 30(4):614-51.
17. Lewin R. *Ape and Human Relations: Morphological and Molecular Views.* Human evolution: an illustrated introduction. 5th ed. UK: Blackwell Publishing Ltd; 2005.p.95-102.
18. Rodríguez C, J. V.: La diversidad poblacional de Colombia en el tiempo y el espacio: Estudio craneométrico cranial variation of the colombian prehispanic populations *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* 2007; 31(120):321-346
19. Rosas A, Peña-Melián A, García-Taberner A, Bastir M, De La Rasilla M, Fortea J. Endocranial occipito-temporal anatomy of SD-1219 from the Neandertal El Sidrón Site (Asturias, Spain). *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007).* 2008; 291(5):502-12.
20. González-José R, Escapa I, Neves W, Cúneo R, Pucciarelli HM. Cladistic analysis of continuous modularized traits provides phylogenetic signals in Homo evolution. *Nature.* 2008; 5:775-8.
21. Henshilwood CS, d'Errico F, Yates R, Jacobs Z, Tribolo C, Duller G a T, et al. Emergence of modern human behavior: Middle Stone Age engravings from South Africa. *Science (New York, N.Y.).* 2002; 15:1278-80.
22. Valenzuela B Alfonso. Evolución bioquímica de la nutrición: del mono desnudo al mono obeso. *Rev. chil. nutr.* 2007; 34(4): 282-290.
23. Franc C. El hombre fósil: una nueva valoración de la evidencia con una consideración de El hombre en el terciario. *EPM.* 1981:26-65.
24. Campillo J. Las Perspectivas Evolucionistas De La Obesidad. *Rev. Esp. Obes.* 2004; 3:139-15.
25. Harris M. "El proceso de hominización" Los homínidos del Plio-Pleistoceno. 21-38.
26. Lee S-H, Wolpoff MH. The pattern of evolution in Pleistocene human brain size. *Paleobiology.* 2003; 29(2):186-96.
27. White TD, Asfaw B, DeGusta D, Gilbert H, Richards GD, Suwa G, et al. Pleistocene *Homo sapiens* from Middle Awash, Ethiopia. *Nature.* 2003; 12:742-7.
28. González-José R, Bortolini MC, Santos FR, Bonatto SL. The peopling of America: craniofacial shape variation on a continental scale and its interpretation from an interdisciplinary view. *American journal of physical anthropology.* 2008; 137(2):175-87.
29. Wood B, Strait D. Patterns of resource use in early *Homo* and *Paranthropus*. *Journal of human evolution.* 2004; 46(2):119-62.
30. Schurr TG. THE PEOPLING OF THE NEW WORLD: Perspectives from Molecular Anthropology. *Annual Review of Anthropology.* 2004; 33(1):551-83.

## ABORDAJE INICIAL DEL PACIENTE CON TRAUMA POR QUEMADURAS: CORRELACIÓN FISIOPATOLÓGICA

AZUCENA MARTÍNEZ C.<sup>1</sup>, LORENA CASAS D.<sup>1</sup>, MIRIAM CASAS V.<sup>1</sup>

### Resumen

El cuerpo humano es un sistema armónico que utiliza diversos mecanismos de defensa contra agentes agresores, una irrupción en algún nivel desencadena una cascada de eventos orientados a su restauración. El paciente con trauma por quemadura es un claro ejemplo de este hecho, ya que barreras fundamentales para la sobrevivencia son lesionadas provocando la aparición de diversos procesos fisicoquímicos reparadores, su comprensión permitirá diseñar en el futuro nuevas aproximaciones terapéuticas. Son presentados algunos de los acontecimientos más reconocidos y que pretenden dichos procesos: destacan entre éstos los aspectos fisiopatológicos e inmunológicos que explican la respuesta del organismo a diferentes tipos de lesión térmica y como elemento esencial se muestran algunos aspectos clínicos, desde el inicio del evento hasta presentaciones tardías, con el ánimo de facilitar una correlación entre los eventos fisiopatológicos y la presentación clínica.

**Palabras clave:** Trauma, Quemadura, Quemadura por Inhalación, Manejo de Quemadura, Homeostasis, Hipotermia, Tópico, Antibiótico.

## INITIAL APPROACH OF THE BURNED PATIENT: PHYSIOPATHOLOGY CORRELATION

### Abstract

The human body is a harmonic system that uses a lot of defense mechanisms against aggressor agents, thus, an interruption in any level unchains a cascade of events oriented to restoration. The burned patient is a clear example of this kind of misbalance, because the natural barriers, fundamental for the survival, are injured, producing the appearance of different physiochemical repairing processes; its understanding will permit the design of new therapeutic options. Some of the most recognized events which pretend these processes are presented; stand out among others the physiopathologic and immunologic aspects that explain the reaction of the organism to different kind of burns made by thermal alterations. As essential element, some clinical aspects are showed, from the beginning of the event to the late presentations, pretending to make easier a correlation between the physiopathologic events and clinical presentation.

**Key words:** Trauma, Burn, Inhalation Burn, Burn Management, Homeostasis, Hypotermia, Topic, Antibiotic.

---

<sup>1</sup> Médico y Cirujano, Universidad Militar Nueva Granada.  
Correspondencia: azucenaazm@hotmail.com.

## Introducción

El trauma por quemadura comprende un grupo heterogéneo de lesiones en la piel secundaria a diversos factores que alteran la homeostasis natural corporal, aquí barreras fundamentales para la supervivencia y la defensa frente a agentes exógenos son irrupidas, proceso que a su vez iniciará una cascada de eventos fisiológicos con alta demanda metabólica orientados a restaurar el equilibrio (1).

El trauma desencadena una serie de respuestas encaminadas a conseguir la homeostasis del medio interno y externo, inicialmente mediante la activación de la inmunidad innata como respuesta inespecífica de defensa frente a microorganismos, la activación de la cascada de coagulación, el sistema fibrinolítico, activación del sistema del complemento entre otros, en un proceso de restauración inicial que al perpetuarse puede originar paulatinamente, la disfunción de uno o varios órganos e incrementar la extensión de la lesión, perpetuando un círculo vicioso que podría finalizar sin un tratamiento pertinente en la muerte del paciente (2, 3).

El manejo inicial de estos pacientes estará dirigido con base en los principios básicos de la reanimación inicial en trauma, con el objetivo de minimizar la morbimortalidad. El adecuado diligenciamiento de la historia clínica, un interrogatorio bien dirigido y el examen físico permitirán establecer la etiología más probable, determinar el tiempo de exposición, las áreas comprometidas, posibles complicaciones, elementos que orientarán un tratamiento específico así como predecir el pronóstico clínico del paciente (4).

En las últimas décadas ha aumentado drásticamente el conocimiento acerca del tratamiento para los pacientes con trauma por quemadura gracias a la investigación y comprensión de la fisiopatología. Así mismo una intervención rápida y pertinente en la escena del accidente, el traslado oportuno a unidades especializadas, la toma adecuada de decisiones acerca de abordajes quirúrgicos e inicio de terapia antibiótica aumentan la supervivencia y disminuyen la morbilidad, secuelas y costos de manera notable (5).

## Definiciones

La quemadura es una lesión tisular usualmente de la superficie corporal producida por la destrucción de la piel y el tejido subcutáneo ocasionada por alteraciones térmicas como el calor, el frío, agentes químicos, la elec-

tricidad y las radiaciones, que en general producen fenómenos locales y sistémicos que resultan en la destrucción tisular por desnaturalización de las proteínas. Todos los tipos de quemaduras poseen un común denominador: La producción de alteraciones histológicas de la piel y la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (6,7).

Desde el punto de vista fisiopatológico, las quemaduras se definen como la destrucción tisular causada por coagulación proteica intracelular que finalizará en necrosis, cualquiera que sea la causa: Física, mecánica o biológica (8, 9).

## Fisiopatología

El trauma por quemaduras condiciona una serie de complejos procesos fisiopatológicos que pueden influir en numerosas funciones del cuerpo y pueden tener consecuencias devastadoras para el organismo afectado (10).

### Procesos Fisiopatológicos

#### *La Piel*

La piel es el tejido más extenso del organismo, generalmente es la primera estructura en recibir el trauma por quemadura. Se encuentra conformada por un área aproximada de 1.83 m<sup>2</sup> y un peso de 2.7 Kg, cuenta con 2.300 receptores sensitivos y 200 terminaciones nerviosas destinadas a la percepción de diversos estímulos. Inicialmente fue descrito como tejido de protección, sin embargo hoy en día se conoce que cuenta con propiedades de: Autoreparación, eliminación de sustancias, lubricación, flexibilidad, elasticidad, es considerada como órgano endocrino y tiene carácter inmunomodulador (11).

La capa más superficial de la piel, está formada por los queratinocitos (cerca del 95% de las células epidérmicas), estas células inician y amplifican respuestas inmunológicas mediadas por células T, al mismo tiempo pueden actuar como células presentadoras de antígeno y sintetizar mediadores bioquímicos (como la histamina) para la comunicación intercelular en el aumento de la respuesta inflamatoria por parte de las células dendríticas, monocitos y linfocitos (12).

Otro grupo de células importantes en la respuesta inflamatoria son las células de Langerhans (3-5 % de las células epidérmicas), éstas funcionan como fagocitos tisulares y en la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4+.

### Alteración de la permeabilidad de la membrana capilar

En la primera etapa del trauma (48 horas iniciales después de la quemadura) la lesión induce una alteración de la dinámica capilar: Esta se caracteriza por el incremento de la permeabilidad de la membrana, que permite la extravasación de líquidos, iones y proteínas del espacio intravascular al intersticial, ocurrido por un cambio matemático en el coeficiente de permeabilidad (acorde a la ley de Starling), este coeficiente permanecerá elevado en las primeras 70 horas desde la injuria y luego regresará a los valores normales, estableciéndose en este lapso de tiempo el edema (13, 14, 15).

El aumento del líquido extravasado asociado a la pérdida de proteínas desde el plasma al intersticio es responsable de la disminución del volumen plasmático eficaz, y en consecuencia de la hipovolemia que puede suceder en la fase aguda de las quemaduras graves; así un estudio publicado en el 2.009 pudo establecer que la sustitución de soluciones con proteínas humanas, asociada a una mayor concentración de inmunoglobulinas séricas podrían ayudar a disminuir el potencial de inmunodeficiencia e hipovolemia por disminución de proteínas efectivas dentro del capilar (16).

Otra explicación para el edema es el efecto de mediadores endógenos como: Tromboxanos, leucotrienos, histamina, la cascada del complemento por la vía alterna, que a su vez estimula la producción de la enzima xantina oxidasa y favorece la producción de radicales libres de oxígeno (peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y productos de la peroxidación lipídica) que lesionan la membrana capilar y aumentan significativamente la pérdida de la homeostasis. (14).

Estos hechos explican en parte la significativa pérdida de agua corporal total; del mismo modo lo hace la lesión del estrato dermoepidérmico, que en condiciones normales solo permite la evaporación del 2 al 8% del agua, y que en pacientes quemados se multiplica 10 veces, de modo que las pérdidas se traducen en deshidratación e incluso choque (17).

### Estrés oxidativo y anti-oxidante en lesiones por quemaduras

Las membranas celulares son ricas fuentes de ácidos grasos poliinsaturados, que son el blanco más vulnerable de ataque de los radicales libres de oxígeno. En condiciones normales las células son capaces de defenderse de los

efectos dañinos de los radicales de oxígeno por medio de mecanismos y moléculas antioxidantes, incluyendo los sistemas enzimáticos y vitaminas; para lograrlo debe existir un equilibrio entre la producción y la destrucción de estos radicales libres de oxígeno. Cuando este equilibrio se rompe, estas especies reactivas se producen en exceso y todos los tejidos se exponen al daño (18).

Durante la fase inicial de una quemadura, se ha demostrado una importante acumulación de neutrófilos en varios tejidos, tales como mucosa gástrica, hígado y pulmones lo que sugiere que la fuente de radicales libres de oxígeno podrían ser los neutrófilos secuestrados en los órganos sistémicos como resultado de la reacción inflamatoria sistémica al trauma por quemadura local. Esta acumulación puede estar involucrada en la patogénesis de daño en órganos distantes. Un estudio publicado en 2.011 por la revista Elsevier demuestra que la implementación de un protocolo con altas dosis de antioxidantes en estos pacientes disminuye el número de complicaciones asociadas (19).

Muchas otras funciones han sido otorgadas a los radicales libres, se conoce por ejemplo que el peróxido de hidrógeno es un factor derivado del endotelio que produce hiperpolarización de algunas células tanto en seres humanos como en ratones, tiene un papel importante en la activación de células y además puede inducir la apoptosis. El trauma por quemadura se asocia con la peroxidación lipídica, considerada una causa importante de daño por estrés oxidativo a las membranas celulares, que finalmente conduce a la muerte celular (20).

Una correlación intensa se ha demostrado entre la cantidad de la peroxidación lipídica, el grado de la quemadura y las complicaciones tales como daño a los órganos a distancia y de choque en la piel y plasma (20). Un buen indicador del daño oxidativo es un producto final de la peroxidación lipídica es el malondialdehído (MDA). Varios estudios demostraron la asociación entre quemaduras y daño por isquemia reperusión con niveles elevados de MDA en diferentes órganos y tejidos. Está demostrado que un aumento significativo de MDA y la actividad mieloperoxidasa puede causar daño a los tejidos (21).

### Respuesta Inmunológica Sistémica

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS del inglés) es el conjunto de fenómenos fisiológicos y clínicos que resultan de la activación del sistema inmunológico con la participación de factores celulares y humorales, a

nivel local y sistémico; otra definición para el SRIS es el conjunto de alteraciones morfofuncionales que se derivan de la hiperactivación inmunológica prolongada; esta reacción inflamatoria masiva resultante de la liberación de mediadores sistémicos pueden llevar al choque y la disfunción de múltiples órganos (22).

Para su identificación se han descrito los criterios de Bone útiles para el diagnóstico de la respuesta inflamatoria sistémica de origen séptico que se describen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Criterios de Bone

<b>Fuente primaria de infección confirmada</b>
Temperatura axilar < 36 o > 38 °C. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min. Frecuencia respiratoria > 20 resp/min.
<b>Leucograma</b>
> 12 000/mm <sup>3</sup> , < 4 000/mm <sup>3</sup> o > 10 % de células inmaduras.

Tomada de Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. Chest. 2009; 136(5):e28.

La etiología del SRIS puede ser de origen infeccioso y no infeccioso. En ambos casos, este puede evolucionar hacia formas más graves que incluyen el shock, síndrome de insuficiencia multiorgánica y la muerte. En todo paciente con trauma por quemadura grave hay que descartar la presencia de SRIS de origen traumático, inicialmente no infeccioso al que puede sobreañadirse infecciones en el transcurso de su evolución (23).

La hiperactividad de los leucocitos, en particular los polimorfonucleares (PMN) y las células endoteliales permiten crear el ambiente necesario para la instauración de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La quimiotaxis, adherencia, migración a través del endotelio y actividad fagocítica son las principales funciones biológicas que expresan las células activadas en el curso de la reacción inflamatoria aguda. Los macrófagos tisulares al actuar como células presentadoras de antígeno liberan factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), toxinas endógenas y exógenas. En todos los eventos del proceso inflamatorio interviene un complejo sistema de "señalización" integrado por mediadores de la comunicación intercelular; entre las que destacan las citoquinas, un

grupo de proteínas inducibles que modulan la actividad (metabolismo, síntesis y secreción de otras proteínas, etc), proliferación y diferenciación celular. Según Bone C., en el desarrollo del SRIS pueden distinguirse 3 etapas de acuerdo con la actividad de las citoquinas involucradas en la respuesta: (24)

**Primera Etapa:** Se caracteriza por la liberación local de citoquinas como respuesta al trauma y la infección.

**Segunda Etapa:** Incremento de la concentración de citoquinas en la circulación sistémica.

**Tercera Etapa:** Se define por la instauración de una reacción generalizada, en donde una respuesta exacerbada produce la liberación masiva y prolongada de citoquinas proinflamatorias que incluyen: IL-1, IL-6, IL-8 y TNF. Como IL-1 se conocen 2 proteínas (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) sintetizadas por monocitos, macrófagos, linfocitos, queratinocitos, células de Kupffer, hepatocitos, fibroblastos y células de la glía, entre otras que conducen al daño vascular y de órganos diana (25).

Se conocen 2 tipos de receptores con señales específicas, pero sólo el tipo I (presente en linfocitos T, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales) puede iniciar el mecanismo de transducción de señales. Sus principales funciones incluyen la estimulación de su propia síntesis e inducción de la síntesis de otros factores como el TNF e IL-6 (por los monocitos y macrófagos), de IL-2, IL-4 y el factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (por los linfocitos T). Los linfocitos T helper, también denominados linfocitos efectoros permiten la estimulación, proliferación y actividad de los linfocitos B, inducen la síntesis de prostaglandinas en células endoteliales y del músculo liso, aumentan la síntesis de las proteínas de fase aguda en los hepatocitos e inducen la síntesis de colagenasa en fibroblastos y mesotelio sinovial, también inducen la fiebre. La IL-8 es sintetizada por macrófagos, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos, astrocitos y condrocitos., sus principales acciones biológicas son la quimiotaxis, activación de leucocitos y expresión de varias moléculas de adhesión intercelular, también se ha descrito como factor angiogénico (26, 27).

La instalación de la insuficiencia multiorgánica va precedida generalmente por un incremento en la producción de óxido nítrico (NO), en el nivel de monocitos y macrófagos; evidencias que sugieren el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología del gran quemado, como se mencionó anteriormente (28).

Existen factores como: Estado de salud previo, la magnitud de la lesión, rapidez de la terapia de reposición hidroelectrolítica y corrección de los desequilibrios ácido-básicos, la eliminación del tejido necrótico, el tratamiento local y sistémico, así como la respuesta individual de cada organismo, que influyen en la evolución del SRIS en el gran quemado; el desarrollo de SRIS indudablemente es uno de los factores más importantes en el pronóstico del quemado pues aumenta la morbimortalidad, estancia hospitalaria, uso de unidades especializadas, uso de antibióticos, fenómenos de resistencia a los mismos, entre otros (29).

### Escenario Clínico

La severidad del cuadro clínico del paciente con trauma por quemaduras debe ser evaluada inicialmente por:

- Localización y profundidad de la quemadura.
- Extensión de la quemadura, dado por el porcentaje del área corporal comprometida.
- Afectación de áreas especiales (cara, cuello, manos, genitales y sitios de flexión).
- Edad del paciente, con mal pronóstico en edades extremas de la vida.
- Estado general de salud del paciente (enfermedades concomitantes).

Estos factores son de gran importancia ya que permiten realizar un esquema rápido del estado general del paciente, compromiso hemodinámico y manejo inicial. La evaluación debe ser interdisciplinaria, abordando al paciente en su estado físico, emocional y psicológico durante y después del trauma (8, 9).

### Medidas Inmediatas

Se debe retirar toda la ropa al paciente con el fin de disminuir el proceso de quemadura que puede perpetuarse por el contacto con materiales sintéticos que permanecen calientes durante más tiempo, después de lo cual deberá lavarse al paciente con agua y ser envuelto para evitar la hipotermia, no debe tratar de enfriarse al paciente con linos fríos o hielo (30).

Es necesario remover todas las joyas que pueda tener el paciente, no administre antibióticos profilácticos. No use esteroides, excepto en caso de quemaduras de vías respiratorias superiores y trate el dolor (31, 32).

Historia clínica: Es una tarea por lo común muy compleja en éste tipo de pacientes, pueden servir como fuentes de información el personal de atención prehospitalaria, cuerpo de bomberos y policía o testigos del evento. Primero debe investigar: Fecha, hora y lugar del incidente, deberá investigarse la naturaleza del incidente en especial la causa; si fue en una explosión deberá pensarse en traumatismos contundentes de órganos y fracturas. Si el paciente tiene alguna lesión deberá evaluarse el traslado a salas de cirugía para exploración y tratamiento (5, 33).

Entre los antecedentes más importantes a tener en cuenta están: Enfermedad diabética, cardíaca, pulmonar, renal, hipertensión arterial y sustancias de abuso o fármacos que esté consumiendo, en especial aquellos que no pueden ser fácilmente interrumpidos (antipsicóticos, antiépilépticos, euglucemiantes, etc.) Presencia de alergias, hipersensibilidad específica y vacunación (tétanos) (34).

### Revisión Primaria

#### ABC

##### 1. Vía Aérea

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con quemaduras que comprometan el cráneo o el cuello, producidas por explosiones, se presenten con hipoxemia, distrés respiratorio, lengua edematizada, esputo carbonáceo, disfonía, estridor, o niveles de carboxihemoglobina mayor al 10%; historia de atrapamiento en lugar en llamas, hechos que sugieren una posible lesión aguda por inhalación, que aumenta el requerimiento de líquidos en la reanimación e incrementa la morbilidad y mortalidad (11, 12, 19, 20).

La vía aérea supraglótica es muy susceptible de obstruirse, de modo que se debe estar atento en mantener su permeabilidad; así en la valoración inicial no parezca tener ningún signo de obstrucción. La lesión por inhalación puede ser clasificada como:

(i) Lesión aguda, mas obstrucción de la vía aérea; (ii) hipoxia; (iii) intoxicación por monóxido de carbono o cianuro; (iv) traqueobronquitis por la inhalación de vapores tóxicos (22). El médico principalmente debe prever el edema que puede producir la lesión térmica en la faringe; aunque no suele aparecer en las primeras 24 horas, no debe esperarse al control paraclínico puesto que en éste tiempo se puede llegar a un grado de edema que imposibilite la intubación. Estas razones explican porque el médico debe apoyar la vía aérea y pensar en

la posibilidad de requerir el uso de ventilación mecánica temprana (19, 21).

## 2. Respiración/Ventilación

Esta evaluación se basa en el examen físico del paciente, debe valorarse la exposición al monóxido de carbono, lesión térmica directa, inhalación de productos de combustión incompleta y quemaduras torácicas que limiten la expansibilidad del tórax (deberá ser tratado con escarotomía). Estos trastornos ventilatorios se manejan con intubación orotraqueal y ventilación mecánica, este manejo debe en lo posible ser realizado por personal con experiencia en el manejo de una vía aérea difícil, de manera que se disminuyan las complicaciones y secuelas de múltiples intentos. Además se debe de hacer con el tubo de mayor calibre posible para evitar una posible obstrucción (5, 23).

En el caso de intoxicación por monóxido de carbono (CO), deben pedirse niveles de carboxihemoglobina en la sangre, puesto que el simple uso de pulsioxímetro ni la medición de gases arterial pueden establecer la diferencia entre la oxihemoglobina y la carboxihemoglobina, y enmascarar un cuadro de hipoxemia; este trastorno puede ser manejado usando inhalación de oxígeno al 100%, donde tiene una vida media de 40-60 minutos, hasta disminuir la carboxihemoglobina por debajo del 10% (20).

En pacientes refractarios a esta terapia debe considerarse la intoxicación con cianuro, particularmente común en la quema de plásticos en un espacio cerrado (11, 23).

También ha sido propuesta la terapia con oxígeno hiperbárico tanto en el manejo de la intoxicación por CO, como en el intento de disminuir las secuelas neuropsicológicas, sin embargo estos datos no han sido bien documentados en pacientes con quemaduras mayores (21).

## 3. Circulación

La resucitación efectiva aumenta directamente la tasa de sobrevivencia de los pacientes con quemaduras y constituye la intervención terapéutica más importante (11).

Hay que tener en cuenta que todos los pacientes con una superficie quemada mayor al 20% tienen una permeabilidad capilar aumentada y tendencia al edema debido a la respuesta inflamatoria que la piel ha comenzado, inclusive en tejidos no lesionados. Estos pacientes requieren de apoyo circulatorio con volumen, así que deberá

instalarse una línea venosa de grueso calibre, algunos autores sugieren instalar los accesos venosos lejos de la superficie corporal quemada y catéteres intraóseos (11, 20, 23), mientras que otros tienen preferencia por los miembros superiores así estén quemados (12, 19, 21).

En pacientes con *área total de superficie corporal* (ATSC) quemada menor al 20% y que no estén deshabilitados para comer o beber, pueden iniciar una reposición por vía oral cuidando la posible aparición de íleo, o intolerancia a la vía oral en quienes deberá usarse un suplemento intravenoso (20).

Cuando la extensión de la quemadura supera ciertos límites deja de ser un trastorno local para convertirse en la "enfermedad por quemadura", éste fenómeno se traduce como el compromiso mayor al treinta por ciento de superficie corporal total, el cual requiere de un tratamiento intensivo y debe distinguirse del efecto agudo de la quemadura que conduce al shock hipovolémico en las primeras 48-72 h (13).

Existen diversos factores que influyen en la terapia hidroelectrolítica, como son la edad, el peso, uso de drogas o alcohol, necesidad de fascio o escarotomías y la profundidad de las heridas (11).

El lactato de ringer suele usarse comúnmente de la siguiente forma: adultos: 2-4mL/kg/ATSC y niños: 3-4mL/kg/ATSC en las primeras 24 horas post quemadura, con la mitad de este volumen programado en las primeras 8 horas y la otra mitad en las siguientes 16h, en este punto recae la importancia del cálculo de la ATSC (11, 20). La infusión puede ser ajustada, evitando el uso de bolos y haciendo incrementos de solo 20-25% en la infusión (5). La reanimación con coloides no ha mostrado gran evidencia estadística ni clínica, aunque puede resultar en casos de hipotensión sostenida y coadyuvante en disminuir el edema (20), siempre después de la fase de reanimación (21); el uso de solución salina hipertónica ha mostrado aumento en la incidencia de complicaciones renales y mortalidad, por lo que no debe usarse (11, 12, 19, 20). Los pacientes refractarios a este tipo de terapia están asociados a lesión de la vía aérea, uso de drogas ilícitas y quemaduras especiales como las eléctricas (11).

El choque por quemadura es caracterizado por hipovolemia que requiere modificaciones en la tasa de infusión durante las primeras 24-48 horas de hospitalización (20). Sin embargo la falla de órganos, especialmente la insuficiencia renal y la muerte son complicaciones raras, cuando la resucitación es iniciada tempranamente (21).

Es de vital importancia la monitorización de la terapia hidroelectrolítica, aunque no se han unificado del todo los criterios, los más importantes a tener en cuenta son: Signos vitales y el gasto urinario que debe ser aproximadamente de 40mL/h o de 0,5mL/kg/h; en niños es de 1.0 cc/kg/h, aunque esta cifra puede variar de acuerdo a la edad y al peso pero en promedio niños con peso menor a 30kg deberán tener un gasto urinario entre 0,5 y 2mL/kg/h (además de requerir una infusión de DAD al 5% por las pobres reservas de glucógeno), valores en 48 horas menores pueden indicar una terapia inadecuada (11, 12, 20).

El gasto urinario puede verse alterado por la administración de solución salina hipertónica o presencia de hiperglucemia, sin embargo es el mejor predictor del índice de resucitación por su fácil monitorización y acceso (11).

En pacientes con quemaduras profundas o por corrientes eléctricas con destrucción de glóbulos rojos o con daños musculares importantes, es importante prevenir una necrosis tubular aguda de modo que deberá mantenerse un gasto urinario de 1mL/kg/h comúnmente 75-100ml/h, adicionalmente podrá alcalinizarse la orina para prevenir la precipitación de la hemoglobina o la mioglobina usando bicarbonato de sodio, pero deberán vigilarse los niveles de calcio (5, 23).

Es recomendable llevar una hoja de registro de los líquidos de manera que se pueda hacer un balance estricto de líquidos administrados y eliminados (por diferentes vías) para tener un mejor control del proceso de reanimación (12). La monitorización de la presión arterial puede hacerse por manguito pero recomiendan la medición directa en la arteria radial o femoral (11).

En el tipo de quemadura en la que hay compresión de los vasos sanguíneos se deben vigilar parámetros como pulsos, llenado capilar y función neurológica en las extremidades. Puede aliviarse el edema colocando la extremidad en un plano superior al nivel del corazón (12).

Además de mantener una buena perfusión a los tejidos deberá prevenirse la sobrehidratación de los pacientes, que puede desencadenar un síndrome compartimental en abdomen y extremidades, aumento de la presión intraocular, edema pulmonar o miocárdico y conversión de heridas superficiales en profundas (11,12, 21, 24, 25). El médico debe prestar especial atención a las quemaduras circunferenciales en miembros, que aunado a la reanimación tienen un alto riesgo de desarrollar un síndrome compartimental e isquemia, por lo que deberá

ser practicadas escarotomías por un cirujano. Las fasciotomías deberán realizarse en presencia evidenciada de posible síndrome compartimental y a veces para prevenirlo en pacientes con quemaduras circulares de extremidades o del tórax (5).

El uso de vitamina C en dosis altas (24h post-quemadura), ha demostrado disminución del edema en general, disminuye en un 40% la necesidad de líquidos, en 50% la cantidad de agua en el tejido quemado y disminución en días de ventilación mecánica (11).

Existe interés en el desarrollo de terapias antioxidantes, debido a la importancia de los radicales libres en la fisiopatología del choque por quemaduras. Así altas dosis de tocoferol ha mostrado disminución en la necesidad de ventilación mecánica y disminución en la incidencia de falla multiorgánica. También se ha considerado la posibilidad de realizar exanguinotransfusión con el fin de remover sustancias inflamatorias de la corriente sanguínea (21).

Estudios de laboratorio: El lactato sérico y el déficit de base se cree que actúan como predictores de la mortalidad y marcadores de resucitación, sin embargo no esta bien aclarado el mecanismo por el que ocurre, de modo que no pueden recomendarse en el seguimiento de la terapia, tampoco puede hacerse con el hematocrito. Deben hacerse pruebas de hemoclasificación, pruebas cruzadas, química sanguínea, electrolitos, y test de embarazo en mujeres en edad fértil, también test de gases arteriales (11, 19).

Es necesario hacer una radiografía de tórax luego de instalar el catéter venoso central y la intubación (19).

En casos de que el paciente haya estado en un accidente o una explosión puede usarse la tomografía axial computarizada para evaluar las lesiones y plantear una secuencia de intervención (5).

Las quemaduras perturban la regulación térmica de la piel de modo que hace al paciente susceptible de sufrir hipotermia que junto a una coagulopatía y acidosis constituyen la triada de la muerte, por esto deberá evitarse esta situación mediante la utilización, en lo posible, de líquidos endovenosos tibios y cobertores.

Los principales predictores pronósticos son: El área y la profundidad de la quemadura, más la edad del paciente (11, 23).

## Valoración de la Herida

El área total de Superficie corporal quemada (ATSC) debe calcularse, pues determina tanto el manejo hidroelectrolítico como farmacológico, además predice la mortalidad e incapacidad. Una buena guía es usar en adultos y niños mayores de 10 años la “Regla de los nueves” en la que el área corporal representa un porcentaje de 9 o uno de sus múltiplos. En los niños menores existe la carta de Lund y Browder donde se especifica el porcentaje de acuerdo con la edad del niño. Sin embargo existen fórmulas prácticas para valoración de superficie quemada en los niños: Cabeza:  $9 + (10 - \text{Edad})$  y Miembros Inferiores:  $36 - (10 - \text{Edad})$ .

En las quemaduras pequeñas o irregulares puede estimarse el porcentaje teniendo en cuenta que la mano del paciente representa el 1% su ATSC (área total de superficie corporal) (12, 19, 20).

## Profundidad de la Quemadura

Depende de la temperatura y la capacidad de producir calor del agente causal, la duración, y el grosor de la piel. La determinación de la profundidad es compleja incluso para especialistas, pero predice la probabilidad y tiempo de curación (20).

**Quemaduras de primer grado:** Presenta edema, eritema, dolor, no compromete la vida y requiere de hidratación oral.

**Quemaduras de segundo grado/ espesor parcial:** Apariencia eritematosa, edema y ampollas, apariencia húmeda, son dolorosas, especialmente si son superficiales.

**Quemaduras de tercer grado/espesor completo:** Piel acartonada de color oscuro, o pálido, traslucida para la grasa y los vasos sanguíneos trombosados son indoloras y de aspecto seco (19).

En la actualidad existe otro sistema para la clasificación de las quemaduras así:

*Superficial:* Poco severa, solo compromete la epidermis, es dolorosa, la piel es rosa roja. Tiempo estimado de curación: 1 semana, ejemplo: Quemadura solar

*Espesor parcial:* Compromete epidermis y dermis. Se subdivide en espesor parcial superficial, parcial medio, parcial profundo (conserva parte del folículo piloso). Pre-

senta ampolla. Piel roja rosa dolorosa. Tiempo estimado de curación: 2 semanas, pero las profundas necesitan injertos o colgajos, para evitar deformidades.

*Espesor total:* Compromete la totalidad de la capa dérmica, piel blanca, amarilla café o negra, edema, no hay ampollas. No hay dolor por destrucción nerviosa. Pierde todo el folículo piloso. Siempre requieren injertos.

*Dérmica profunda:* Se extiende en toda la profundidad de la piel hasta comprometer músculos y hueso. Color negro, no dolorosa (35).

Para el uso de esta clasificación deberán tenerse en cuenta aspectos como establecer el tipo de herida que predomina; el hecho que las heridas cambian con el transcurrir del tiempo y que sin embargo desde el inicio deberá evaluarse una clasificación e instaurar un manejo a largo plazo, admitir o remitir (35).

Por último debemos entender que en las quemaduras extensas no todas las áreas quemadas son de la misma profundidad, puede haber de I, II, y III grado.

## Manejo de la herida

El manejo inicial de la herida depende de su profundidad así (29):

Grado de profundidad	Manejo
I	Limpiar, crema humectante y analgesia
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desbridamiento de ampollas y tejido no viable</li> <li>Analgesia</li> <li>Manejo tópico; si están en zonas como pies, manos o cara pueden requerir injertos (31)</li> </ul>
III	Excisión y cubrir con injerto de piel o piel sustituta permanente (32).

Basada de Duffy B, McLaughling M. Assessment, triage and early management of burns in children. Clinical pediatric emergency medicine. 2006; 7:82-93 y Yowler C. Recent advances in burn care. Curr Opin Anaesthesiol 2001; 14:251±255.

El objetivo inicial en el manejo de la herida es su cierre tan pronto como sea posible, para ello el paso inicial es limpiar la herida; lavando al paciente por completo con clorhexidina y agua tibia o aplicándola sobre la herida si esta es pequeña; con el objetivo de debridar el tejido

inviabile para dar paso a la formación de nuevas dermis y epidermis (26). Las ampollas con excepción de las presentes en la palma de la mano, deben ser removidas para permitir la adecuada valoración y tratamiento de la lesión (28).

## Terapia antibiótica

La infección de la lesión es la causa más frecuente de morbi-mortalidad en pacientes quemados debido a que la pérdida de continuidad de la piel y los sistemas de defensa hace susceptibles a estas lesiones a la infección (31); por ello el segundo paso es la aplicación de antimicrobianos tópicos para evitar la proliferación bacteriana, el más usado es la sulfadiazina de plata al 1% (crema) cuyo principio activo es la plata que bloquean la cadena enzimática respiratoria; tiene amplio espectro contra Gram negativos y Gram positivos dentro de los que se incluyen *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (30); además de ser fácilmente disponible y bien tolerado por el paciente (26).

Dentro de las desventajas de la sulfadiazina de plata es que se ha demostrado que retrasa el tiempo de cicatrización de las quemaduras de segundo grado por toxicidad sobre queratinocitos y fibroblastos, y no debe ser usada en personas alérgicas a las sulfas ni en menores de 2 años por el riesgo de kernicterus, ambos por la sulfonamida (32). Actualmente el uso de la sulfadiazina de plata se recomienda en quemaduras de II grado profundas y de III grado (33).

Otro de los antimicrobianos útiles es el acetato de mafenida, una solución isotónica, que brinda un amplio espectro bacteriano y sobre algunos hongos; se usa en casos de resistencia a la sulfadiazina de plata y en quemaduras en oído, gracias a su buena penetración que permite prevenir la condritis (34). Tanto la sulfadiazina de plata como el acetato de mafenida deben aplicarse dos veces al día con retiro previo de los residuos de antimicrobiano presentes, además es necesario romper las ampollas ya que son inefectivos si se aplican sobre las ampollas intactas (28).

Otros antimicrobianos utilizados son la bacitracina (en niños y adultos para quemaduras en rostro) usado frecuentemente en niños por su fácil aplicación y baja incidencia de efectos adversos (35); viene en una base de petróleo y se recomienda para las quemaduras de II grado superficiales; y neomicina, usadas sobretodo en quemaduras de profundidad grado II (36).

Existen también apósitos impregnados con plata; el principio activo de la sulfadiazina de plata, que pueden usarse hasta por 7 días y son útiles para disminuir la manipulación de la herida en pacientes ambulatorios, pero existe la posibilidad de encerrar tejido muerto dentro de la herida que promueva la proliferación bacteriana (37).

Luego se cubre la piel exceptuando zonas como la cara y orejas que se dejan descubiertas (38), para ello se usan apósitos, preferiblemente húmedos porque propician la reepitelización (27). También se pueden usar los sustitutos temporales de piel cuyo objetivo es disminuir la agresión del medio y proveer de un ambiente adecuado para la cicatrización al agregar factores dérmicos que estimulan la cicatrización (39).

En quemaduras masivas la pronta excisión quirúrgica y los injertos de piel contribuyen a reducir la incidencia de sepsis, hipercatabolismo y reducir el tiempo de hospitalización. Los antibióticos tópicos también son útiles posterior al implante del injerto, en donde se usan el acetato de mafenide y le adicionan frecuentemente nistatina para reducir el riesgo de colonización fúngica del injerto (30).

## Quemaduras que requieren cuidado especial

**Cara:** Las heridas superficiales son tratadas con antibiótico tópico oleoso como la bacitracina 2-3 veces en el día, debe manejarse descubierta (32).

**Oídos:** Debe evitarse la presión sobre hélix por su pobre vascularización. La condritis o infección del cartilago es una complicación mayor y conduce a la pérdida del cartilago.

**Manos y Pies:** Cada dedo debe ser cubierto por separado para minimizar la discapacidad funcional y permitir el movimiento continuo para evitar las contracturas. Debe realizarse terapia física agresiva (32).

**Perineo:** Es una quemadura con alto riesgo de infección y requiere limpiar y reaplicar el antibiótico tópico cada vez que se defeca u orina (32).

**Quemaduras Mayores:** Requieren personal con experiencia en manejo de quemaduras, incluyen: Quemaduras de II grado que comprometen más del 10% de la superficie corporal total, quemaduras eléctricas, quemaduras que comprometen la cara, las manos, genitales o periné; quemaduras químicas y pacientes con enfermedades preexistentes que puedan complicar el manejo (32).

## Manejo del dolor

Las quemaduras se encuentran dentro de las lesiones más dolorosas; en el manejo inicial para realizar el desbridamiento son necesarios los opioides generalmente la morfina; vigilando el patrón respiratorio sobre todo cuando se utilizan altas dosis o cuando hay disfunción hepatorenal (40).

La meperidina es un excelente analgésico para los pacientes quemados y no tiene los efectos respiratorios como la morfina. La Sociedad Americana de quemado recomienda que una vez se obtiene un acceso venoso y se inicia la reanimación se puede administrar opioides intravenosos. Se debe evitar la administración de medicamentos intramuscular o subcutáneo por su pobre absorción en esta situación (41).

El fentanil, otro opioide, más potente que la morfina y con tiempo de acción menor (30-60min) puede ser usado en quemaduras graves generalmente asociado a midazolam para inducir sedación consciente antes y durante el manejo quirúrgico de la quemadura (35).

En dolores moderados se puede alcanzar la analgesia inicialmente con opioides endovenosos y posteriormente utilizar la combinación de acetaminofén 325 mg + codeína 5 mg, disminuyendo los riesgos de depresión respiratoria (42, 43).

## Conclusión

En el futuro la consideración de los elementos anteriormente mencionados supone que los criterios de pronóstico, evolución y conducta terapéutica pueden complementarse con la inclusión de indicadores bioquímicos, cuya base analítica se sustenta en la participación de mediadores de la comunicación intercelular y el estrés oxidativo, como eventos de la respuesta inflamatoria sistémica del paciente quemado.

Un adecuado conocimiento de estos factores admitirá realizar un enfoque integral asociado a la práctica oportuna de los principios básicos de reanimación inicial en trauma, permitirán reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes expuestos al trauma por quemaduras.

## Referencias

1. Foex BA. Systemic responses to trauma. *British Medical Bulletin*. 1999; 55(4):726-743.
2. Ayala F, Chung CS, Grutkoski PS. Mechanisms of immune resolution. *Crit Care Med*. 2003; 31(8): S558-S571.
3. Babcock GF. Predictive Medicine: Severe Trauma and Burns. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*. 2003; 53:48-53
4. Sheridan RL. Airway Management and Respiratory Care of the Burn Patient. *Int Anesthesiol Clin*. 2000; 38(3):129-45
5. White CE, Renz EM. Advances in surgical care: Management of severe burn injury. *Crit Care Med* 2008; 36(7):S318-24.
6. Dries DJ. Management of burn injuries--recent developments in resuscitation, infection control and outcomes research. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009; 17(1):14
7. Sproul JL, Malloy S, Abriam-Yago K. Perceived sources of support of adult burn survivors. *J Burn Care*. 2009; 30(6):975-82.
8. Kastenmeier A, Faraklas I, Cochran A, Pham TN, Young SR, Gibran NS. The evolution of resource utilization in regional burn centers. *J Burn Care Res*. 2010; 31(1):130-6.
9. Sproul JL, Malloy S, Abriam-Yago K. Perceived sources of support of adult burn survivors. *J Burn Care Res*. 2009; 30(6):975-82.
10. Spanholtz TA, Panagiotis T, Peymaneh A. Severe Burn Injuries. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(38): 607-13
11. Reichrath J. The skin is a fascinating endocrine organ. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(4):195-6.
12. Giustizieri ML, Albanesi C. H1 histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(5):1176-82.
13. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009; 37(10):2819-26.
14. Gómez R, Cancio LC. Management of burn wounds in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2007; 25(1):135-46.
15. Lehnhardt M, Jafari HJ, Druelcke D. A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns*. 2005; 31(2):159-67.
16. Joneidi-Jafari H, Daigeler A. A qualitative and quantitative analysis of protein substitution in human burn wounds. *Eplasty*. 2009; 29:e42.
17. Namdar T, Stollwerck PL, Stang FH. Transdermal fluid loss in severely burned patients. *Ger Med Sci*. 2010; 8:Doc28.
18. Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmás E. Time course of oxidative stress after major burns. *Intensive Care Med*. 2000; 26(6):800-3.
19. Giladi AM, Dossett LA, Fleming SB. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury*. 2011; 42(1):78-82.
20. Hoşnüter M, Gürel A, Babuçcu O. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns*. 2004; 30(2):121-5
21. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*. 2008; 34(1):6-17.
22. Russell J. Management of Sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355:1699-713.
23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009; 136(5):e28.
24. Finnerty C, Przkora R, Herndon DN, Jeschke MG. Cytokine expression profile over time in burned mice *Cytokine*. 2009; 45(1): 20-25
25. Richard S. Hotchkiss. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348-2
26. Fox A, Smythe J, Fisher N, Tyler MP, McGrouther DA, Watt SM, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells into the circulation in burned patients. *Br J Surg*. 2008; 95(2):244-51.
27. Singer AJ, Dagum AB. Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med*. 2008; 359(10):1037-46.

28. Programa avanzado de apoyo vital en trauma para medicos. Comité de trauma del colegio Americano de cirujanos. Séptima edición. Cap9 237-250
29. Duffy B, McLaughling M. Assessment, triage and early management of burns in children. *Clinical pediatric emergency medicine*. 2006; 7:82-93.
30. Pham T, Gibran N. Thermal and electrical injuries. *Surg Clin N Am*. 2007; 185-206
31. Yowler C. Recent advances in burn care. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:251±255. 2001 Lippincott Williams & Wilkins.
32. Breederveld R, Kreis R. Damage control in burn surgery. *British journal of surgery society*. 2009. 1227-1228.
33. Cancio LC, Chavez S, Alvarado-ortega M. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J trauma* 2004.
34. Ahrns KS. Trends in burn resuscitation. Shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies. *Crit care Nurs Clin N Am*. 2004.
35. Barbara A. Latenser, M. Critical care of the burn patient: The first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009. 2819 -2826.
36. Gomez R, Cancio L. Management of Burn Wounds in the Emergency Department *Emerg Med Clin N Am* 25. 2007. 135-146.
37. R. Michael Johnson, MD, FACS. Reg Richard, MS, PT Partial-Thickness Burns: Identification and Management. *Advances in skin & wound care*. 16(4)
38. Shannon P. O'Brien, MD, David A. Billmire, MD. Prevention and Management of Outpatient Pediatric Burns.
39. Pham T, Gibran N. Thermal and Electrical Injuries. *Surg Clin N Am* 87. 2007. 185-206
40. Palmieri T, Greenhalgh D. Topical Treatment of Pediatric Patients with Burns. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(8): 529-534
41. DeSanti L. Pathophysiology and Current Management of Burn Injury. *Wound Care Journal*. 2005
42. Connor-Ballard P. Understanding and Managing Burn Pain: Part 2. *AJN*. 2009; 109(5)
43. Gallagher G, Rae C, Kinsella J. Treatment of Pain in Severe Burns. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(6):329-335

## REPORTE DE CASO: ESTUDIO PRELIMINAR DE LA EXPRESIÓN DE TROMBOMODULINA EN LA PRESENTACIÓN DE UN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS, LINGUAL Y NO LINGUAL

EDWARD JAVIER ACERO MONDRAGÓN<sup>1</sup>, GINA VELA DUARTE<sup>2</sup>, JENILEE OMAÑA<sup>2</sup>

### Resumen

Carcinoma oral de células escamosas –COCE- lingual o COLCE tiene mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva y los carcinomas orales no linguales de células escamosas o CONLCE tienen mayor incidencia en hombres de edad avanzada. Trombomodulina –TM- es una glicoproteína de membrana expresada en citodiferenciación epitelial y en COCE se ha usado como marcador pronóstico metastático. Este estudio reporta preliminarmente dos casos de expresión de TM, en COLCE de paciente femenina 38 años de edad y otro CONLCE en paciente masculino 62 años de edad. En los dos casos biopsias únicas de 4mm<sup>2</sup>, fueron tomadas y fijadas en formol al 10%, se procesaron histotécnicamente en parafina para inmunohistoquímica de TM e histoquímica H&E. En los resultados de COLCE se observó un epitelio displásico, con positividad para TM en los queratinocitos de todos los estratos epiteliales con patrón de distribución nuclear. En CONLCE el epitelio reveló alternada displasia y anaplasia en estrato basal, con positividad para TM en mayor relación con dichos queratinocitos en un patrón de distribución predominantemente citoplasmático. Desde la perspectiva del desarrollo embriológico TM necesario en la angiogénesis, y preliminarmente los casos presentados COLCE tiene menos TM que un CONLCE; Cuanto del desarrollo embriológico se puede involucrar el la fisiopatología de COCE y/o puede COCE ser modelo de estudio neoplásico con perspectiva embriológica, considerando que el epitelio oral siendo todo plano estratificado no queratinizado tiene origen embriológico endodérmico en lengua, y ectodérmico en encías, labios, vestíbulo oral, trigono y paladar. Estudios retro y prospectivos pueden iniciarse.

**Palabras clave:** Carcinoma oral de células escamosas, Trombomodulina

## CASE REPORT: PRELIMINARY STUDY OF EXPRESSION THROMBOMODULIN IN ORAL CELL CARCINOMA WITH PRESENTATION LINGUAL AND NO LINGUAL

### Abstract

Carcinoma Oral squamous cell-COCE-lingual or COLCE has greater incidence in women of reproductive age and oral carcinomas not lingual of cells squamous or CONLCE have greater incidence in elderly men. Thrombomodulin -TM- is a glycoprotein of membrane expressed in epithelial cytodifferentiation and in COCE has been used as marker forecast metastatic. This study reports preliminarily two cases of expression of TM, in COLCE of female patient 38 years of age and another CONLCE in male patient 62 years of age; In the two cases biopsies unique of 4 mm, were taken and fixed in formalin to 10%, were processed in paraffin to immunohistochemistry of TM and histochemistry to H & E. The results of COLCE was observed an epithelium dysplastic, with positivity for TM in keratinocytes of all strata epithelial with distribution pattern nuclear. In CONLCE the epithelium revealed alternating dysplasia and anaplasia in stratum basal, with positivity for TM in greater relationship with said keratinocytes in a distribution pattern predominantly cytoplasmic. From development perspective embryological TM necessary in angiogenesis, and preliminarily the cases presented COLCE has less TM than a CONLCE; The of embryological development is may involve the pathophysiology of COCE and / or may COCE be study model neoplastic with perspective embryological , considering that the oral epithelium being all stratified squamous nonkeratinized has embryological origin endodermal in tongue, and ectodermal in gums, lips, oral vestibule, trigone and palate. Retro and prospective studies can be initiated

**Key words:** Carcinoma Oral squamous cell, Thrombomodulin

<sup>1</sup> Profesor asistente MT, Área de Ciencias Básicas, Morfología. Grupo Morfología Médica.

<sup>2</sup> Residentes de 1 año de Cirugía Oral y Maxilofacial Hospital Militar Central, Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada

## Introducción

La Trombomodulina ó TM es una glicoproteína integral de membrana codificada por el cromosoma 20 en la región p12 (1), esta glicoproteína se expresa de manera normal en diferentes poblaciones celulares, entre las que se describen queratinocitos de los estratos escamosos de epitelios planos estratificados, citodiferenciándose en queratinocitos escamosos (2). TM ha sido identificada en escenarios neoplásicos como carcinomas orales de células escamosas o COCE, asignándosele por ello un rol como marcador pronostico metastásico (2,3). El COCE por ubicación anatómica, se relaciona con distintos comportamientos clínicos y epidemiológicos (4); por ejemplo, el carcinoma oral lingual de células escamosas o COLCE tiene mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva (5), y carcinoma oral no lingual de células escamosas o CONLCE tiene mayor incidencia en hombres de edad avanzada (6). No hay descripciones concluyentes del comportamiento de la expresión de Trombomodulina considerando COLCE y CONLCE. El objetivo de este trabajo es reportar dos casos como estudio preliminar de la expresión de Trombomodulina en la presentación oral de un carcinoma de células escamosas lingual y otro no lingual.

## Materiales y métodos

Provenientes de las Clínicas Odontológicas SONRIA – Bogotá D.C, en el período Julio de 2013, se estudiaron

dos casos clínicos con los respectivos consentimientos informados y avales de los pacientes, así como del comité de ética de la clínica.

**CASO 1:** Paciente femenina de 38 años de edad, quién consulta por una lesión en la lengua de 2 meses de evolución. Niega antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol o enfermedad sistémica. Al examen clínico se encuentra compromiso ganglionar del triángulo submaxilar derecho. En cavidad oral se halla en la región ventral de la hemilengua derecha una lesión de color blanquecino ligeramente opaco y elevada, con forma ovalada y bordes poco circunscritos, en su diámetro mayor 32 mm y diámetro menor 18mm, Sobre el centro de la lesión descrita se aprecian dos focos punteados de aspecto hemorrágico (ver foto 1).

**CASO 2:** Paciente masculino de 62 años de edad quien consulta por una lesión en paladar duro de 4 meses de evolución. Niega antecedentes de tabaquismo y consumo habitual de alcohol. Como enfermedad sistémica reporta diagnostico reciente de enfisema sin terapia aun instaurada. En examen clínico de cabeza y cuello no se muestra compromiso ganglionar. En cavidad oral se observa en paladar duro una masa pedunculada proyectada, de color blanquecino y opaco, de forma ovalada y bordes circunscritos, el diámetro mayor de 36 mm y el diámetro menor 12 mm.



**Foto 1.** Caso clínico UNO



**Foto 2.** Caso clínico DOS

En los dos casos descritos se realizaron biopsias únicas de 4mm<sup>2</sup>, tomadas de zonas centrales de las masas descritas, se fijaron con formol al 10% y se procesaron histotécnicamente para cortes en parafina a 3μ, se realizó tinción de los cortes con H&E. El procesamiento histológico se realizó en el Laboratorio BASEMÉDICA

S.A.S. Las lecturas histológicas se efectuaron con microscopio Carl Zeiss Axiostar. Los bloques de parafina se enviaron para coloración inmunohistoquímica de Trombomodulina. Se tomaron fotos con cámara adaptada a PC con Software Analizador de Imágenes licenciado Motic Versión 4.61

## Resultados

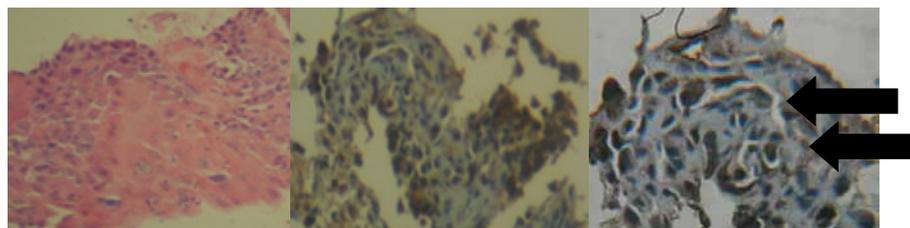


Fig. 1a

Fig. 1b

Fig.1c

**Figura 1.** Fotos histológicas de carcinoma oral lingual de células escamosas o COLCE con H&E. **Figura 1a.** En objetivo de 10X se aprecian queratinocitos moderadamente displásicos en el epitelio lingual. **Figura 1b.** En objetivo de 10X el epitelio displásico, la inmunohistoquímica para Trombomodulina revela su positividad en relación con los queratinocitos de todos los estratos epiteliales **Figura 1c.** En objetivo de 40X se señalan queratinocitos de estratos diferentes con positividad para Trombomodulina en un patrón de distribución predominantemente nuclear.

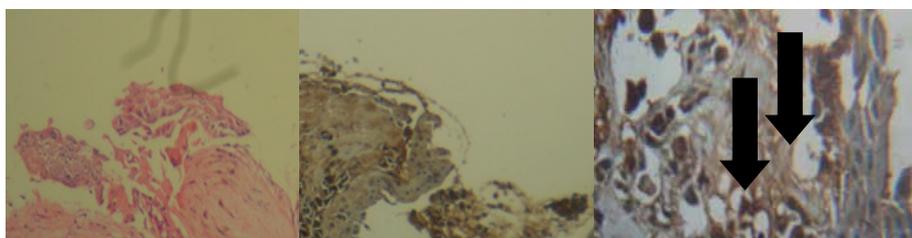


Fig. 2a

Fig. 2b

Fig. 2c

**Figura 2.** Fotos histológicas de carcinoma oral no lingual de células escamosas o CONLCE con H&E. **Figura 2a.** En objetivo de 10X se aprecian queratinocitos entre displásicos y anaplásicos en distribución predominantemente basal al epitelio. **Figura 2b.** En objetivo de 10X el epitelio displásico lingual, la inmunohistoquímica para Trombomodulina revela su positividad en mayor relación con los queratinocitos más basales al epitelio. **Figura 2c.** En objetivo de 40X se señalan los queratinocitos basales con la positividad inmunohistoquímica para Trombomodulina en un patrón de distribución citoplasmático.

## Discusión

En carcinomas de células escamosas la baja expresión de TM ha sido asociada de manera directa con un mal pronóstico (2,7) y se relaciona la baja expresión de TM “in vitro” cuando los cultivos celulares se co-cultivan con citoquinas proinflamatorias como Interleuquina-1 ó IL-1 y/o Factor de Necrosis Tumoral (8); demostraciones experimentales que consideramos tienen sentido clínico en los casos reportados, dado que por ejemplo en el caso clínico uno el paciente consulta por una lesión lingual, que siendo de solo 2 meses de evolución tiene compromiso ganglionar lo cual sugiere a su vez inflamación y/o metástasis (mal pronóstico); sobre su biopsia se demostró un carcinoma de células escamosas con moderada displasia epitelial (ver foto 1a) y la inmunohistoquímica para TM se mostró poco abundante y con un patrón de distribución restringido de manera predominantemente al núcleo de los querati-

nocitos de todos los estratos (ver foto 1b y 1c); entre tanto para el caso clínico dos el paciente consulta por una lesión en paladar (no lingual), de 4 meses de evolución sin compromiso ganglionar lo cual sugiere poca inflamación y/o metástasis y podría ser de mejor pronóstico; sobre su biopsia demostró un carcinoma de células escamosas (no lingual) con displasia y anaplasia epitelial alternada (ver foto 1a), y su inmunohistoquímica para TM mostró poca expresión en queratinocitos escamosos, con patrón de distribución predominante en citoplasma de queratinocitos basales (ver foto 2b y 2c).

Los limitados criterios histológicos de malignidad en el diagnóstico de cáncer se enfocan con valor pronóstico de marcajes inmunohistoquímicos (9), además de los aspectos epidemiológicos, involucrar hoy en el diagnóstico neoplásico criterios de desarrollo embriológico que afinarían los valores pronósticos neoplásicos?.

¿Cuánto del desarrollo embriológico se puede involucrar en la fisiopatología de COCE y/o puede COCE ser modelo de estudio neoplásico con perspectiva embriológica, considerando que el epitelio oral siendo todo plano estratificado no queratinizado tiene origen embriológico endodérmico en lengua, y ectodérmico en encías, labios, vestíbulo oral, trigono y paladar? (10). El modelo esta planteado, además TM siendo en el desarrollo embriológico necesario para angiogénesis (11) y en citodiferenciación de queratinocitos de epitelios escamosos (2) esta inmunohistoquímica puede erigirse como un marcador para empezar a resolverlo? Estudios retro y prospectivos pueden iniciarse.

## Referencias

1. Espinosa R 3rd, Sadler JE, Le Beau MM. Regional localization of the human thrombomodulin gene to 20p12-cen. *Genomics*. 1989; 5(3):649-50.
2. Tabata M, Sugihara K, Yonezawa S, Yamashita S, Maruyama. An immunohistochemical study of thrombomodulin in oral squamous cell carcinoma and its association with invasive and metastatic potential. *IJ Oral Pathol Med*. 1997; 26(6):258-64.
3. Pia Lindberg, Ake Larsson and Boye Schnack Nielsen. Expression of plasminogen activator inhibitor-1, urokinase receptor and laminin c-2 chain is an early coordinated event in incipient oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer* 2006. 118, 2948-2956.
4. Jatin P. Shah, M.D., Snehal G. Patel. Cancer of the Head and Neck. *Oral Cavity Cancer*. JAY O. BOYLE ELLIOT W. STRONG. BC. Decker Ontario. 2001:100-125
5. Sagar C. Patel, William R. Carpenter, Seth Tyree, Marion Everett Couch, Mark Weissler, Trevor Hackman, D. Neil Hayes, Carol Shores, Bhishamjit S. Chera. Increasing Incidence of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young White Women, Age 18 to 44 Years. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2011; 29(11): 1488-1494.
6. Luciana S. Marocchio, Joelma Lima, Felipe F. Sperandio, Luciana Corrêa, Suzana O. M. de Sousa. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *Journal of Oral Science*. 2010; 52(2):267-273.
7. Ogawa H, Yonezawa S, Maruyama I, Matsushita Y, Tezuka Y, Toyoyama H. Expression of thrombomodulin in squamous cell carcinoma of the lung: its relationship to lymph node metastasis and prognosis of the patients. *Cancer Lett* 2000; 149: 95-103.
8. Archipoff G, Beretz A, Freyssinet JM, Klein-Soyer C, Brisson C, Cazenave JP. Heterogeneous regulation of constitutive thrombomodulin or inducible tissue-factor activities on the surface of human saphenous-vein endothelial cells in culture following stimulation by interleukin-1, tumour necrosis factor, thrombin or phorbol ester. *BiochemJ*. 1999; 273 (Pt3):679-84.
9. Cardiff R, Gregg J, Miller J, Axelrod D, Borowsky A. Histopathology as a Predictive Biomarker: Strengths and Limitations. *J. Nutr*. 2006. 136: 2673S-2675S.
10. Negishi A, Mogi K, Yamaguchi T. Histopathological Study on the Distribution of Langerhans Cells in Oral Mucosa. *Kitakanto Med J*. 2007; 57:307-310.
11. Isermann B, Hendrickson S, Hutley K, Wing M, Weiler H. Tissue-restricted expression of thrombomodulin in the placenta rescues thrombomodulin-deficient mice from early lethality and reveals a secondary developmental block. *Development* 2001. 128, 827-838.

## PACIENTE IMAGINARIO 1

**BRIYIT MARCELA GARCÍA RODRÍGUEZ M.D.**

Paciente masculino de 70 años de edad, natural de Anolaima (Cundinamarca), procedente de Bogotá, casado, con 3 hijos, agricultor.

**Motivo de Consulta:** “Me duele la pierna”.

**Enfermedad Actual:** Paciente ingresa a hospitalización hace 20 días por mal control de dolor de características neuropático en miembro inferior izquierdo secundario a compromiso tumoral; con diagnóstico desde hace 3 años de linfoma no Hodgkin estadio IVB dado por compromiso cervical, mediastinal, pulmonar, retroperitoneal, mesentérico e inguinal. Último tratamiento oncológico recibido en el último mes con rituximab y lenalidomide. Durante estancia hospitalaria se documentan en los últimos 3 días picos febriles en 38,5° C acompañados de dolor pleurítico, además, llama la atención el recuento absoluto de neutrófilos en 96 células por mm<sup>3</sup> obtenidos en hemograma.

**Antecedentes patológicos:** Linfoma no Hodgkin diagnosticado hace 3 años. Farmacológicos: Morfina 3 mg cada 6 horas vía oral. Quirúrgicos: Colectomía hace 10 años. Traumáticos: niega. Tóxicos: niega. Familiares: Tío muere por cáncer de estómago a los 49 años.

**Revisión por Sistemas:** Refiere diaforesis, astenia, adinamia, dolor en miembro inferior izquierdo intensidad 6/10 de acuerdo con escala subjetiva del dolor. Niega dolor abdominal, niega síntomas urinarios. Niega tos, niega hemoptisis, no disnea ni otros síntomas respiratorios.

**Examen Físico:** Aceptable estado general, fascias hipocónicas, palidez mucocutánea generalizada, posición en decúbito supino obligada. Con oxígeno suplementario por cánula nasal a 3 Litros minuto.

**SV:** FC: 84 latidos por minuto, FR: 17 respiraciones por minuto, TA: 100/58 mmHg, SAO<sub>2</sub>: 99%, FIO<sub>2</sub>: 0.28, T<sup>axilar</sup> 36.6°C. Peso 54 Kg, Talla 170 cm.

**Cabeza y cuello:** simetría facial, amaurosis y proptosis del ojo izquierdo, mucosa oral semiseca, conjuntivas hipocrómicas, escleróticas anictéricas, lesiones puntiformes eritematosas en paladar blando, lengua saburral,

no placas ni otras lesiones en cavidad oral, cuello móvil sin masas ni adenomegalias, no ingurgitación yugular.

**Tórax:** Simétrico, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, ruidos respiratorios disminuidos en ambos campos pulmonares, roncus en campo pulmonar derecho. No signos de dificultad respiratoria.

**Abdomen:** Se observa hernia epigástrica no encarcelada, ruidos intestinales presentes e intensidad normal, abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal, no se palpan masas ni organomegalias.

**Extremidades:** Hipotróficas, pulsos distales simétricos, llenado capilar menor a dos segundos. Se observa acceso venoso periférico en antebrazo derecho sin signos locales de inflamación. Máculas violáceas en piernas bilaterales, nódulo 3x3 cm en cara medial de pierna derecha color violáceo con centro descamativo, no signos de inflamación local. Limitación funcional de miembro inferior izquierdo fuerza muscular 0/5 con anestesia. Reflejos +++/++++. Babinsky negativo.

**Genitourinario:** Genitales externos normoconfigurados, no dispositivos en uretra.

**Neurológico:** Alerta, orientado en las 3 esferas mentales, pupilas isocóricas, pupila izquierda hiporreactiva a la luz.

**Evolución y Conducta:** Se documenta en TAC de órbitas masa extraconal con infiltración de los músculos extraoculares cercanos al ápex orbitario que condiciona desplazamiento del globo ocular izquierdo y proptosis, en relación a diagnóstico conocido de linfoma, además, biopsia del nódulo en pierna derecha informa compromiso tumoral. Por lo tanto, se considera enfermedad oncológica en progresión. Actualmente cuadro clínico que presenta el paciente LP, se considera corresponde a neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo (cuantificándose último pico febril en 38,3 ° C hace 8 horas); con foco pulmonar dados hallazgos en TACAR de tórax de un proceso consolidativo del lóbulo superior derecho, nódulos con signo del halo, inflamación de la

## PACIENTE IMAGINARIO

vía aérea central y periférica e hipertensión pulmonar precapilar. Dado el contexto clínico se considera cursa con aspergilosis invasiva, por lo cual se solicita galactomanano sérico el cual es reportado como positivo. Se inicia manejo médico con Voriconazol 200 mg cada 12 horas.

Analizando el caso presentado:

1. ¿Por qué el abordaje diagnóstico y terapéutico de la neutropenia febril post quimioterapia es urgente?
2. ¿Qué pacientes pueden presentar neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo?
3. ¿Qué se debe hacer cuando se confirma el diagnóstico de neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo?
4. ¿Cuáles pacientes están en riesgo de desarrollar aspergilosis?
5. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la aspergilosis?

Respuestas: página 124.

## PREMIO NOBEL DE REVOLUCIÓN MÉDICA

CARLOS ANDRÉS CASTRO GALVIS, KAREN XIMENA ARELLANO ORTEGA.  
ESTUDIANTES DE III SEMESTRE

### John B. Gurdon

En 2012 el Premio Nobel en Fisiología y Medicina fue otorgado conjuntamente a Sir John B. Gurdon y Shinya Yamanaka por su trabajo en la creación de células madre, abriendo la puerta a nuevos métodos para diagnosticar y tratar enfermedades. Este descubrimiento revolucionario cambia por completo la visión del desarrollo y la especialización de las células, ya que el hallazgo ofrece una nueva forma de crear células madre con la capacidad de convertirse en distintos tipos de tejido al revertir efectivamente el reloj biológico en células adultas, lo que las restaura a un estado “pluripotente”. Son las llamadas células madres pluripotenciales inducidas (células iPS) (1).

John Gurdon, biólogo británico nacido en Dippenhall en el año de 1933, empezó su carrera en Eton College donde fue vetado por un maestro para convertirse en científico, por lo tanto se dedicó al estudio de clásicos en Christ Church de la Universidad de Oxford, pero finalmente se cambió a zoología; posteriormente realizó su doctorado en la Universidad de Oxford en 1960 donde todo comenzó, se le reconoce por sentar las bases de la clonación en los experimentos en ranas desde 1958, sin embargo fue hasta 1962 donde descubrió que la especialización de las células era reversible (2).

En 1962 John Gurdon abrió la gran ventana que permitiría conocer el impresionante proceso del desarrollo embrionario. Consiguió clones de renacuajo *Xenopus* desde núcleos de células intestinales de renacuajo. En 1967 clonó una rana adulta a partir de las células de intestino, al transferir su núcleo a un huevo fecundado al que retiró su núcleo. Había nacido la técnica de transferencia nuclear, que usó Ian Wilmutt para mamíferos, consiguiendo la envejecida, enferma y estéril oveja Dolly en 1997. El huevo de anfibio, por su gran tamaño, ha sido un laboratorio para conocer cómo se regula la expresión de los genes de células de los mamíferos. Se conoció así que el desarrollo de los mamíferos es mucho más complejo que el de ranas. El ADN heredado de los progenitores cambia de estructura y de patrón de modificaciones químicas durante la fecundación, desarrollo y maduración, y con el tiempo de vida. Los genes de los

mamíferos guardan memoria epigenética y por ello, se expresan o se silencian de forma irreversible, mientras el proceso de desarrollo es reversible en anfibios (3).

### Shinya Yamanaka

Médico japonés nacido en la ciudad de Higashi Osaka, Japón en 1962, Yamanaka estudió medicina en la universidad de Kobe y posteriormente hizo su doctorado en la universidad de Osaka. Fue en el hospital de esta ciudad cuando decidió dedicarse a la investigación, lo que lo llevaría al Instituto Gladstone de enfermedades cardiovasculares en San Francisco, Estados Unidos; allí obtendría fortuitamente un gen relacionado con las células madres, que sin pensarlo se convertiría en una revolución médica. Yamanaka ha marcado una nueva era en la investigación médica. Titulado como “el cirujano que hizo retroceder el “reloj celular”, y galardonado con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en el 2012 junto al médico británico John Gurdon, por sus investigaciones y el descubrimiento de que, las células somáticas adultas pueden ser reprogramadas en células pluripotentes (1, 2).

El descubrimiento cambia el concepto de la obtención de las células madre, ya que estas células iPS (induced pluripotent stem), células madre pluripotentes inducidas, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tejido (2).

Shinya Yamanaka y su equipo desarrollaron un método para la regeneración de células madre existentes en las células del cuerpo. Este método implicaba la inserción de genes específicos en el núcleo de las células adultas, un proceso que dió lugar a la reversión de las células desde un estado adulto a un estado pluripotente. Estos genes encontrados e investigados son el Oct3/4, Sox2 y Nanog, los cuales ejercen su principal función en el mantenimiento de la actividad pluripotente de las células madre (3). Estos estudios realizados buscaban determinar los factores que se encuentran asociados a la actividad pluripotente de las células somáticas. Así demostró en 2006 cómo se pueden obtener las llamadas células madre pluripotentes a partir de células adultas. Las células pluripotentes tienen el potencial de diferenciarse en cualquier

otra célula del organismo, por lo que se espera poder utilizarlas en un futuro próximo para regenerar órganos y tejidos dañados (2, 3).

## Bibliografía

1. Gurdon Sir John B. - biográfico".Nobelprize.org. 23 de mayo 2013 [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon.html).
2. Gurdon J.B. The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles. Embriology Laboratory, Department of Zoology, Oxford. 1962; 10:622-640.
3. Ray K. Gurdon J.B. Epigenetic Memory of Active Gene Transcription is Inherited through Somatic Cell Nuclear Transfer. PNAS. 2005.
4. El Premio Nobel 2012 de Fisiología o Medicina - Información Avanzada. Nobelprize.org. 20 de mayo 2013 [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2012/advanced.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/advanced.html).
5. El mundo: "Salud y Biociencia". Elmundo.es. 20 de Mayo 2013. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/10/08/biociencia/1349707638.html>.
6. Takahashi K, Syinya Y. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell. 2006; 663-676.

## HIPERAMONEMIA EN ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ALFREDO URIBE ARDILA PH.D.

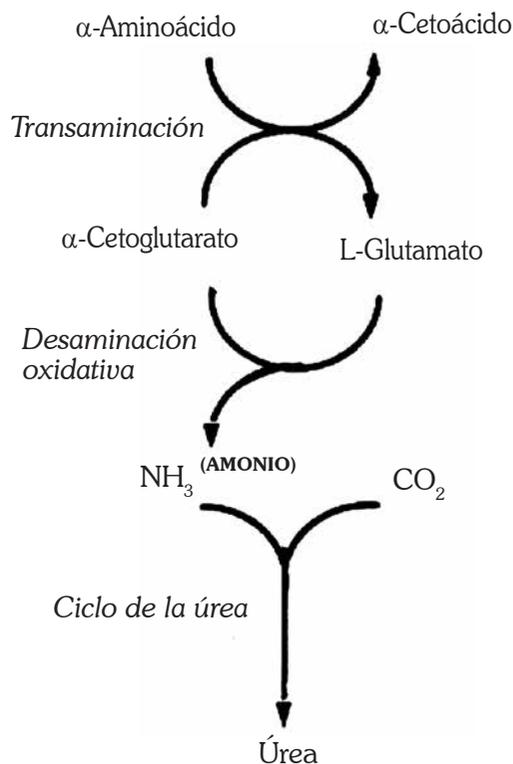
El metabolismo corporal involucra reacciones orientadas a la degradación de moléculas con gran potencial energético que permiten la posterior síntesis de compuestos especializados. En dichos procesos las fuentes energéticas son de gran diversidad, involucrando diferentes tipos de biomoléculas, lo que conlleva al uso de una gran cantidad de estrategias metabólicas que en consecuencia generan un sinnúmero de desechos metabólicos (1).

Una de las fuentes que ofrece una gran diversidad de compuestos a las estrategias catabólicas son las proteínas, las cuales entregan al sistema una colección de aminoácidos que pueden ser utilizados tanto en la síntesis proteica de novo, como en procesos generadores de energía. Este último mecanismo es el generador de un intermediario metabólico de gran toxicidad conocido como Amonio (2).

Surge entonces un cuestionamiento, ¿por qué exponer el sistema a un metabolito tan tóxico como el amonio?. La respuesta está relacionada con la incorporación de los aminoácidos en rutas centrales (ej. conversión a piruvato o a un intermediario del ciclo de Krebs) como estrategia para cubrir los requerimientos energéticos del organismo. Esto implica eliminar el nitrógeno de su estructura mediante un proceso enzimático de desaminación que trae consigo la producción de amoníaco. Sin embargo, esta situación no trae mayores consecuencias, en razón a que este metabolito es rápidamente convertido en urea, un compuesto de menor toxicidad, donde las células hepáticas son las principales protagonistas (2) (ver figura 1).

### Niveles de amonio e Hiperamonemia

El esquema global del metabolismo de los aminoácidos es variado y complejo, se dispone de fuentes exógenas (proteínas de la dieta) y fuentes endógenas (degradación de proteínas corporales que han cumplido su vida media) que generan un flujo muy dinámico de amonio a urea, lo que conlleva a que, cualquier alteración hepática en términos de daños tisular, toxicidad o trastorno hereditario que comprometa la transformación de este compuesto a urea, se convierta en una catástrofe metabólica. Ésta se traduce en un proceso de intoxicación celular cuya manifestación clínica se orienta a una encefalopatía to-



**Figura 1.** Catabolismo Global de aminoácidos y síntesis de amonio. (Tomado y modificado de Bioquímica de Harper: Cap 31: Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de aminoácidos por Murray et al., 2005. Pág. 354).

xica hiperamonémica dada la situación particularmente nociva del amonio para las células del sistema nervioso central (3).

En los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), los niveles de amonio son protagonistas de la orientación diagnóstica debido a las diferentes alteraciones hereditarias que pueden incrementar dicho compuesto, convirtiéndolo en un biomarcador de enfermedad metabólica. Sin embargo, es conveniente aclarar que pueden encontrarse situaciones diversas donde la hiperamonemia no corresponde a un trastorno del metabolismo y que deben ser tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial (3) (ver tabla 1).

- Congénitas
  - Desórdenes del ciclo de la úrea:
  - Déficit de carnitina:
    - Defectos congénitos asociados con fallo hepático
    - Enfermedad de Wilson
    - Deficiencia de alfa 1-antitripsina
- Adquiridas
  - Enfermedad hepática: (causa más común)
    - Cirrosis
    - Hepatitis aguda y crónica
    - Inducida por drogas
    - Síndrome de Reye
  - Drogas:
    - Ácido valproico
    - 5-fluorouracilo
    - Asparaginasa
    - Primidona
    - Tratamiento con vitamina D en insuficiencia renal crónica
  - Malignidad:
    - Leucemias agudas
    - Mieloma múltiple (14 casos)
  - Misceláneas:
    - Infección urinaria por gérmenes desdobladores de úrea
      - Hidronefrosis
      - Vejiga neurogénica
      - Doble sistema ureteropielocalicial
      - Fístula colo-vesical
      - Postoperatorio de ureterosigmoidostomía
    - Postoperatorio de resección transuretral de próstata (2 casos)
    - Altas dosis de quimioterapia
      - Postrasplante de médula ósea
      - Malignidad hematológica
    - Sobrecrecimiento bacteriano
      - Síndrome de asa ciega
    - Emplema por anaerobios (*bacteroides fragilis*)
    - Nutrición parenteral crónica (con aminoácidos esenciales)
    - Deficiencia adquirida de carnitina
      - Hemodiálisis crónica
      - Tratamiento con ácido valproico
      - Cirrosis hepática

**Tabla 1.** Causas de Encefalopatía Hiperamonémica. En toda evaluación de las causas de hiperamonemia debe descartarse las falsas elevaciones por inadecuada conservación o toma de muestra. (Tomado y modificado de Young et al., 2007 Encefalopatía asociada a Valproato. Revista médica de Chile, 135(11), 1446-1449)

## Falsas Hiperamonemias

Los niveles de amonio en los procesos de apoyo diagnóstico y seguimiento de pacientes con alteraciones del metabolismo constituyen una herramienta muy útil siempre y cuando se tengan en cuenta dos condiciones que pueden afectar notablemente la interpretación de los resultados.

En primer término, se encuentran las dificultades relacionadas a la toma y conservación de las muestras. Se ha documentado ampliamente que la muestra de suero no es un espécimen aceptable dado que los procesos de coagulación pueden afectar los valores, por ello, se prefiere el uso de sangre recolectada en EDTA o Hepa-

rina Sódica. Igualmente, la refrigeración del espécimen inmediatamente después del proceso de flebotomía es obligatorio dado que, a 25°C se han documentado incrementos de 1  $\mu\text{mol/L}$  de amonio por minuto, aspecto que genera una elevada frecuencia de falsos positivos (5, 6).

Por otro lado, la interpretación errónea de los resultados por desconocimiento de los intervalos de referencia puede afectar la orientación diagnóstica. Partiendo de que, en general, los valores de amonio a partir del periodo neonatal muestran un rango de 20 – 70  $\mu\text{mol/L}$ , es posible encontrar valores de hasta 110  $\mu\text{mol/L}$  en recién nacidos, que, si son interpretados de acuerdo al rango de referencia de población adulta, ofrecen una falsa impresión de una posible hiperamonemia (7, 8).

## Hiperamonemia y Errores Innatos del metabolismo

Cuando se interpreta los valores de amonio en el contexto de hallazgos clínicos relacionados a alteraciones metabólicas, este biomarcador constituye un buen filtro para un espectro importante de enfermedades de apari-

ción neonatal, que abarcan desde desórdenes del Ciclo de la Urea (Hiperamonemias Primarias) hasta acidemias orgánicas (Hiperamonemias Secundarias), las cuales, por efecto de los compuestos acumulados debido al daño enzimático, pueden afectar colateralmente el ciclo de la urea (9-11) (ver figura 2).



**Figura 2.** Flujograma Diagnóstico de la Hiperamonemia en el periodo Neonatal. MMA: Acidemia MetilMalónica, MSUD: Enfermedad de orina en jarabe de Arce ó cetonuria de Cadena Ramificada, CPSD: Deficiencia de Carbamil fosfato sintasa, OTCD: Deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa. (Tomado y modificado de Scriver et al., "The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill, (1995); Pág. 1207)

## Conclusiones

Los valores de amonio plasmático constituyen una herramienta de aproximación diagnóstica imprescindible en las alteraciones hereditarias del metabolismo, permitiendo no solo la detección de fallas enzimáticas que comprometen la eliminación del compuesto del sistema (Ciclo de la Urea), sino también concediendo la posibilidad de aproximar a otros desórdenes del metabolismo que pueden inhibir en forma secundaria este sistema de desintoxicación corporal.

## Bibliografía

- Mathews C, van Holde K., Ahern K. (2002) Bioquímica 3ª Edición. Pearson Educación S.A. Cap. 20. Pág.791.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK. (2005) Bioquímica de Harper 16ª Edición. Editorial Manula Moderno. Cap. 31 Pág.351
- Smith, C., Marks, A.D., Lieberman, M. (2005). Bioquímica básica de Marks. Un enfoque clínico. 2ª edición. Ed. McGraw-Hill. Pág. 574-574
- Young P, Bárbara C, Álvarez F, Bruetman E., Trimarchi H. (2007). Encefalopatía asociada a Valproato. Revista médica de Chile, 135(11), 1446-1449.
- Di Giorgio J. (1974) Nonprotein nitrogenous constituents. In: Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW editor. Clinical Chemistry: Principles and Techniques. New York, NY: Harper & Row; pag. 518-526.
- Pesce A., Lawrence K., (1990) Química Clínica- Métodos. Editorial Médica Panamericana. Pág. 1099
- Leonard J. (2006) Disorders of the urea cycle and related enzymes. En Fernandes J, Saudubray JM, Van der berghe G, Walter JH. (Ed). Inborn metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. Springer Medizin Verlag. pag 264-272.
- Bachmann C. (2003) Inherited hyperammonemias, in Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM ed. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases Springer Verlag Berlin, pag 261-276
- Summar ML.(2009) Urea Cycle Disorders. En Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. McGraw Hill Medical. 146.
- Scriver, C., Beaudet, A., Sly, W., Valle, D., "The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill, (1995); Pág. 1207
- Cifuentes C., Arteaga C., Lonngi G., Quintero L., Bermúdez M. Hiperamonemia neonatal causada por defectos del ciclo de la urea. Rev.fac.med.unal, Bogotá, v. 58, n. 4, Dec. 2010.

Carta al Editor  
Revista Semilleros MED

## MORFOLOGÍA ARTERIAL AÓRTICA EN CONSIDERACIÓN A UN CASO DE DISECCIÓN AÓRTICA SIN FACTORES DE RIESGO

ACERO- MONDRAGÓN EJ<sup>1</sup>, ARIAS LA<sup>2</sup>, BULA CAF<sup>3</sup>, MALDONADO AMI<sup>4</sup>, AÑEZ J.<sup>5</sup>

En la edición de Semilleros MED Vol. 6 de Julio del 2012 en la página 98 respecto al artículo titulado “DISECCIÓN AÓRTICA, PACIENTE JOVEN SIN FACTORES DE RIESGO, REPORTE DE CASO”, en el contexto de la INTRODUCCIÓN del artículo para describir morfológicamente a la arteria aorta, se incurren en imprecisiones macro y microscópicas, así como en omisiones embriológicas clásicas y contemporáneas que hoy brindan rutas relevantes para la comprensión de la fisiopatología de disecciones aórticas sin factores de riesgo.

Con respecto a las imprecisiones macroscópicas en el primer párrafo, los autores plantean un abordaje descriptivo morfológico macroscópico de la aorta dividiéndola en dos porciones, una ascendente y otra descendente; abordaje morfológico sin fuente bibliográfica morfológica médica de referencia que lo soporte, aceptándose para la aorta en el estricto consenso de la nomenclatura anatómica clásica desde 1895 en el marco del primer congreso mundial de anatomistas de Basilea – Suiza, el nombre de tres porciones morfológicas a saber: aorta ascendente, cayado de la aorta o arco aórtico y aorta descendente (1), nombres a su vez bien descritos en la literatura anatómica anglosajona y francesa cuyos autores ampliamente difundidos en la formación médica anatómica latinoamericana también son usados en la formación médica anatómica colombiana; por ejemplo la Anatomía de Henry Gray que desde la edición de 1918 en exposición del pionero trabajo anatómico ilustrado, amplía una sección descriptiva dedicada únicamente a la aorta con sus tres segmentos como son, aorta as-

cedente, cayado de la aorta y aorta descendente (2), criterios descriptivos que han prevalecido hasta la más reciente y resumida versión de la Anatomía de Gray para estudiantes, editada por Drake y Cols en el año 2010 (3); Así mismo Keith León Moore reconocido por su clásico libro “Anatomía con orientación clínica”, en su última edición del año 2010 describe en la página 171 a 172 como la aorta ascendente tiene aproximadamente 2,5 cm de diámetro y empieza en el orificio aórtico...”, “El arco de la aorta lo describe como la porción curvada del vaso que se continúa con la aorta ascendente y empieza por detrás de la articulación esternocostal derecha a nivel del ángulo esternal, arqueándose hacia arriba, atrás y a la izquierda para continuarse como arteria aorta descendente...” (4). Finalmente en este contexto macroscópico André Latarjet reconocido por su enriquecido abordaje descriptivo anatómico, en la cuarta edición de su libro de Anatomía Humana, reimpresa en el 2006, relata en la página 980 los tres segmentos aórticos como son: aorta ascendente, cayado aórtico y aorta descendente (5).

Con respecto a las imprecisiones microscópicas en el final del mismo primer párrafo los autores plantean una constitución de la capa media aórtica principalmente por fibras de elastina y colágeno; abordaje descriptivo erróneo para “la fibra de elastina” ya que no es igual a la fibra elástica, porque la elastina es un constituyente químico de naturaleza proteica y de física elástica, que hace parte mayoritaria de la constitución química de las fibras elásticas (6) junto al otro constituyente químico, llamado Fibrilina-1 (7). En estricto criterio según nomi-

<sup>1</sup> MDV., BSc., Esp., MSc., Morfología Humana. Docente Morfología, Área de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada. Grupo Morfología Médica-Docente Morfofisiología. Área de Morfofisiología. Facultad de Medicina-Universidad de la Sabana. Grupo PROSEIM –

<sup>2</sup> FT., Esp. MSc., Morfología Humana. Docente Departamento de Morfología Humana - Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia. Docente Área de Morfología – Facultad de Medicina – Universidad de la Sabana.

<sup>3</sup> MD., MSc., Morfología Humana. Docente Departamento de Morfología Humana - Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia. Docente Área de Morfología – Facultad de Medicina – Universidad de la Sabana.

<sup>4</sup> MD., Esp., MSc., Morfología Humana. Docente Departamento de Morfología Humana - Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia. Docente Área de Morfología – Facultad de Medicina – Universidad de la Sabana.

<sup>5</sup> Estudiante Medicina III Semestre. Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

na histológica, la constitución de la túnica media de la arteria elástica es un tejido conectivo denso regular de predominio en fibras elásticas, con alternada presencia de leiomiocitos vasculares o células musculares lisas vasculares -VSC- en cada uno de los tres segmentos aórticos macroscópicos (6); más aún respecto a la proteína elastina, es codificada por el cromosoma 7q11.23 y pesa 70 Kda (8), siendo expresada por las VSC de la túnica media aórtica descrita, y que por cambios configuracionales postrasduccionales que involucran fusión con Fibrilina-1 que también secretan, forman la fibra elástica (8)(9)(10); la Fibrilina-1 por lo demás es codificada en la región cromosomal 15q21.1 (9).

Finalmente, respecto a las omisiones embriológicas sobre el origen clásico de la aorta en el escenario actual de la disección aórtica sin factores de riesgo, implica no darle relevancia a las tres fuentes embriológicas diferentes que forman la aorta como son: la aorta ascendente a partir del tronco arterial, el arco de la aorta a partir del cuarto arco aórtico izquierdo y la aorta descendente a partir de la aorta dorsal izquierda(11), aspectos éstos que además de contextualizar morfológicamente las conocidas clasificaciones clínicas de las disecciones aórticas de DeBakey y del Grupo Stanford, también explican contemporáneamente para cada segmento embriológico aórtico descrito como tienen VSC de origen diferente así: VSC de la aorta ascendente con origen en el mesodermo lateral esplácnico, VSC del cayado de la aorta con origen en las células de la cresta neural y VSC de la aorta descendente con origen en el mesodermo paraxial, tanto en ratones (12) como en personas (13), criterios embriológicos que en la segunda década del siglo XXI, empiezan a orientar los nuevos aportes a la fisiopatología de la disección aórtica sin factor de riesgo, argumentando como las discrepancias regionales del origen de VSC en la aorta, son los sitios donde notablemente ocurren las disecciones aórticas (13, 14).

Parafraseando a Jiménez Gutiérrez citado por Algiero y Cols en la sinonimia y la polisemia en la terminología anatómica (15): ....por esto, es necesario concienciar

sobre la aplicación de una terminología anatómica unificada, actualizada y uniforme a la hora de realizar comunicaciones y publicaciones científicas; evitando así, el desconcierto provocado en la lectura e interpretación de textos actuales referentes a la materia.

## Referencias

1. Feneis H, Dauber W. Capítulo de Arterias En: Pocket Atlas of Human Anatomy Based on the International Nomenclature. (4ª ed.); Stuttgart - New York: Editorial Thieme; 2000. Pages190-232.
2. Gray H. Capítulo IV. Arteries. Section Aorta En: Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1918.
3. Drake R, Mitchell A, Wayne V. Gray Anatomía para estudiantes. (2ª Ed.); Barcelona: Editorial Elsevier. 2010.
4. Moore K, Dalley A. Anatomía con orientación clínica. (6ª Ed.); México: Editorial Médica Panamericana. 2010.
5. Latarjet, M & Liard, A. Anatomía Humana. Tomo 2. (4ª Ed.); Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2006.
6. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface* 2013;10:20121004.
7. Mariko B, Peze M, Escoubet B, Bouillot S, Andrieu JP, Starcher B, Quagliano D, Jacob MP, Huber P, Ramirez R, Faury G. Fibrillin-1 genetic deficiency leads to pathological aging of arteries in mice. *J Pathol.* 2011; 224(1): 33-44.
8. Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, McCaskill C, Shaffer LC. Deletions of the Elastin Gene at 7q 1 1.23 Occur in -90% of Patients with Williams Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56:1156-1161.
9. Cay M, Shuttleworth A. Synthesis and assembly of fibrillin by fibroblasts and smooth muscle cells. *J. Cell. Science.* 1993;106:167-173.
10. Cay M, Sherratt M, Shuttleworth A. Elastic fibres. *J. Cell. Science.* 2002;115: 2817-2828.
11. Davies M, Guest PJ. *British Journal of Radiology.* 2003; 76: 491-502.
12. Majesky MW, Dong HR, Høglund VJ. Parsing Aortic Aneurysms. *J. Circulation Research.* 2011;108: 528-530.
13. Cheung C, Bernardo AS, Trotter MW, Pedersen RA, Sinha S. Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin-dependent disease susceptibility. *Nat Biotechnol.* 2012;30(2): 165-73.
14. Ge X, Ren Y, Bartulos O, Lee MY, Yue Z, Kim KY, Li W, Amos PJ, Bozkulak EC, Iyer A, Zheng W, Zhao H, Martin KA, Kotton DN, Tellides G, Park IH, Yue L, Qyang Y. Modeling Supravalvular Aortic Stenosis Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Circulation.* 2012;126(14): 1695-704.
15. Algieri, RD, Pró EA, Forlizzi V, Ferrante MS. Reseña de la Evolución Histórica de los Términos Anatómicos. *Rev. Arg. Anat. Onl.* 2011; 2(4):106 – 111.

## RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO 1

1. ¿Por qué el abordaje diagnóstico y terapéutico de la neutropenia febril post quimioterapia es urgente?  
El abordaje diagnóstico y terapéutico de la neutropenia febril post quimioterapia es urgente, dado que la mortalidad en el caso de los pacientes con malignidades hematológicas alcanza el 20% en la fase de inducción y se incrementa hasta el 40% en personas mayores de 60 años. Además, porque la aplasia medular secundaria al uso de la quimioterapia puede favorecer las infecciones bacterianas por gérmenes como bacilos gram negativos, cocos gram positivos y hongos oportunistas como *Candida* y *Aspergillus*.
2. ¿Qué pacientes pueden presentar neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo?  
Los pacientes que pueden presentar neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo son aquellos que han sido sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, leucemia linfocítica y mielocítica agudas en quimioterapia de inducción, tratamiento con Alentuzumab, enfermedad injerto contra hospedero con altas dosis de esteroides, neutropenia profunda mayor de siete días y con neutropenia funcional; ésta última definida en pacientes con neoplasia hematológica donde se produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes por alteración de la fagocitosis.
3. ¿Qué se debe hacer cuando se confirma el diagnóstico de neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo?  
Se debe buscar el foco desde el punto de vista clínico, buscar un posible foco microbiológico que explique la fiebre e iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con cubrimiento anti-*Pseudomonas*.
4. ¿Cuáles pacientes están en riesgo de desarrollar aspergilosis?  
Los pacientes en riesgo de desarrollar aspergilosis invasiva son:
  - a. Recuento de neutrófilos absolutos menor de  $500/\text{mm}^3$ , mayor de 10 días, temporalmente relacionado con el inicio de la infección fúngica.
  - b. Receptor de trasplante alogénico de células progenitoras.
  - c. Uso prolongado de corticosteroides en dosis mínima de  $0,3 \text{ mg/Kg/día}$  de prednisona por más de tres semanas.
  - d. Tratamiento con otros inmunosupresores de células T:
    1. Ciclosporina.
    2. Bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .
    3. Anticuerpos monoclonales específicos (p.ej. Alentuzumab).
    4. Análogos de nucleósidos durante los últimos 90 días.
  - e. Inmunodeficiencia severa hereditaria (enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia combinada severa).

5. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la aspergilosis?  
El diagnóstico de aspergilosis en pacientes inmunocomprometidos incluye imágenes, cultivo, histología y métodos de detección del antígeno. La tomografía computarizada de alta resolución de tórax con el signo del halo y el signo del aire creciente cuentan como los más frecuentes, si se combinan estos dos signos tomográficos se obtiene una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de aspergilosis invasora en pacientes con riesgo. Dado que estos hallazgos imagenológicos pueden estar presentes en otras enfermedades pulmonares se cuentan con otros métodos diagnósticos:
  - Se pueden observar rápidamente micelios de *Aspergillus* spp. a partir de preparaciones en fresco y coloraciones microbiológicas con KOH, Gram, Giemsa; sin embargo es baja la sensibilidad y especificidad, ya que es difícil identificar la especie del hongo y realizar el diagnóstico diferencial con otros hongos miceliares.
  - En cuanto al cultivo, el *Aspergillus* spp. se puede aislar si se usa un medio selectivo llamado Agar Sabouraud - Dextrosa, pero el tiempo de crecimiento es cuestión de días y se requiere experticia para la identificación.
  - Los métodos moleculares e inmunológicos permiten un diagnóstico presuntivo, dentro de los cuales se encuentran la detección del antígeno fúngico circulante (galactomano y el (1-3)  $\beta$ -D Glucano) y la detección de anticuerpos dirigidos contra *Aspergillus* spp.
  - El diagnóstico histopatológico de una muestra tisular se considera la "prueba de oro" y confirmatoria de la invasión del hongo, a pesar de esto, en pacientes con neutropenia grave postquimioterapia, obtener muestras de tejido es difícil por trastornos de la coagulación secundarios a su estado clínico de base.

## Referencias

1. Cuervo S. Neutropenia febril postquimioterapia. En: Pinzón-Junca A, et al. Medicina Interna en urgencias: Una guía práctica. Sección 10, Capítulo 3: 559-66. ACMI-Capítulo Central. Editorial Médica Celsius. Segunda Edición, Bogotá 2013.
2. De Pauw B, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12):1813.
3. Ascioglu S, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(1):7.
4. Cuervo S, Gómez J, Rivas P, Guevara F. Actualización en Aspergilosis con énfasis en Aspergilosis invasora. *Infectio*. 2010; 14: S131-S144.

## 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 historias clínicas, 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 (Descriptor de 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: Las colaboraciones que se deban reconocer pero que no justifican autoría.

### 3.8. Referencias bibliográficas:

Las referencias o citas bibliográficas constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes, es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. El número mínimo de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% (como mínimo) ha de corresponder artículos científicos, el porcentaje restante a páginas de Internet, libros, obras de consulta y demás. Los artículos revisados deben tener una fecha de publicación no anterior al año 2002 en su gran mayoría, exceptuando los que son "clásicos" para determinado tema, y bases del trabajo que se esta realizando.

Numere las referencias 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](mailto: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](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 ASESORÍA 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  
No. Telefónico:

\_\_\_\_\_  
Firma  
No. Telefónico:

\_\_\_\_\_  
Firma  
No. Telefónico:

\_\_\_\_\_  
Firma  
No. Telefónico:





# UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA



## FACULTAD DE MEDICINA

Aprobación Decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

### PROGRAMA DE PREGRADO

#### I SEMESTRE

- BIOMÉDICA I
- MORFOLOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL I
- CÁTEDRA NEOGRANADINA
- INSTRUCCIÓN MILITAR I
- IDIOMAS I

#### II SEMESTRE

- BIOMÉDICA II
- MORFOLOGÍA II
- MEDICINA SOCIAL II
- HUMANIDADES I
- INSTRUCCIÓN MILITAR II
- IDIOMAS II

#### III SEMESTRE

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

#### IV SEMESTRE

- INFECCIOSAS
- FISIOPATOLOGÍA
- FARMACOLOGÍA I
- MEDICINA SOCIAL IV
- HUMANIDADES III
- MEDICINA Y SALUD OPERACIONAL II
- IDIOMAS IV

#### V SEMESTRE

- FARMACOLOGÍA II
- SEMIOLOGÍA
- NUTRICIÓN BÁSICA
- DERECHOS HUMANOS
- EPIDEMIOLOGÍA Y SANEAMIENTO AMBIENTAL
- BIOÉTICA
- IDIOMAS V

#### VI SEMESTRE

- ADULTO I
- PROFUNDIZACIÓN I

#### VII SEMESTRE

- ADULTO II
- PROFUNDIZACIÓN II

#### VIII SEMESTRE

- NIÑEZ INFANCIA Y ADOLESCENCIA
- PROFUNDIZACIÓN III

#### IX SEMESTRE

- SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA
- PROFUNDIZACIÓN IV

#### X SEMESTRE

- ADULTO II
- SALUD FAMILIAR

#### XI SEMESTRE

- INTERNADO XI

#### XII SEMESTRE

- INTERNADO XII

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

Transversal 3. No. 49-00 Teléfonos 57-1-6409420 – 6403664 Bogotá, D.C., COLOMBIA

<http://www.umng.edu.co/www/section-2025.jsp>  
E-mail: [revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co](mailto:revista.semillerosmed@unimilitar.edu.co)