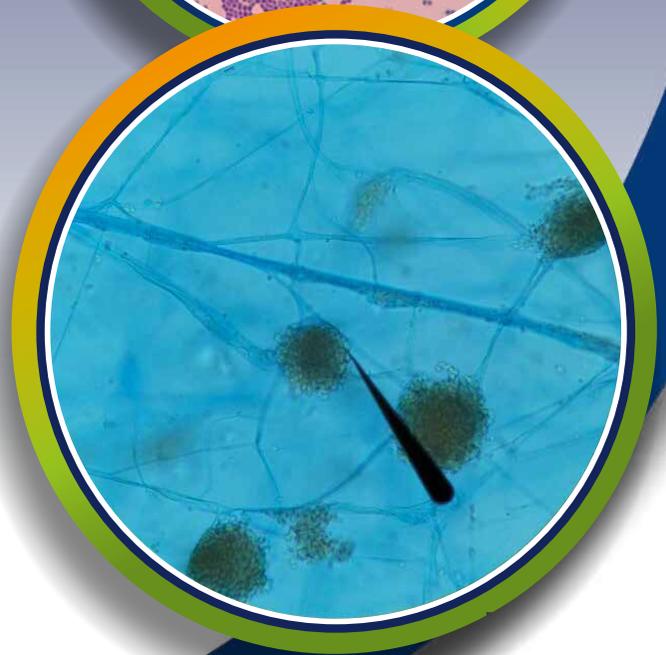
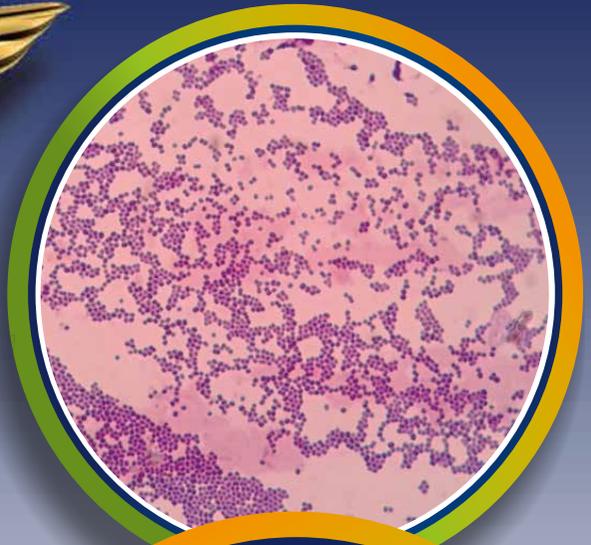


# SEMILLEROS *Med*



UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA



N° SC 4420



N° CO-SC 4420-1



N° GP 005-1



*SEMILLEROS Med*  
**Revista de la Facultad de Medicina**  
**Universidad Militar Nueva Granada**

**DIRECTOR**

**CR.(r) MD. Jorge Enrique Luque Suarez**  
Decano Facultad de Medicina

**COORDINADORA DE EDICIÓN**

**Beatriz Pescador Vargas, M. Sc.**  
Docente Ciencias Básicas Médicas

**EDITOR**

**Hebert James Bernal Castro**  
Estudiante de IX Semestre

**COEDITORA**

**Sandra Jimena Bernal Salazar**  
Estudiante de VI Semestre

**COMITÉ EDITORIAL**

**Enrique Melgarejo Rojas, MD.**  
Editor Revista Med

**Beatriz Pescador Vargas, M.Sc.**  
Coordinadora de edición

**Luis Antonio Castro Gomez, MD.**  
Director centro de investigaciones UMNG

**Wilson Armando Bautista Molano**  
Coeditor Revista Med

**Ernesto L. Ravelo Contreras, M.Sc.**  
Asesor Revista Med

**GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN ESTUDIANTES**

Andrés Felipe Velásquez Barrios  
Andrés Yesid Bonilla Salcedo  
Carlos Andrés Castro Galvis  
Daniel Sebastián Contento Melendez  
Karen Ximena Arellano Orteaga  
Sandra Jimena Bernal Salazar  
Sammy Daniela Robayo Barrios  
Silvia Marcela Cifuentes Arenas  
Laura Alejandra Roa Culma

**Reconocimiento “AD HONOREM”**

A cada uno de los estudiantes de la Facultad de Medicina, de la Universidad Militar Nueva Granada, quienes con su liderazgo y compromiso han aportado con su conocimiento y esfuerzo en la Edición de la Revista *Semilleros Med*.

**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, Ph.D.**  
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

**DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD**

**MG.(RA) Eduardo Antonio Herrera Berbel**  
Rector

**BG. (RA) Alberto Bravo Silva**  
Vicerrector General

**BG. (RA) Hugo Rodriguez Duran**  
Vicerrector Administrativo

**Dra. Martha Lucía Bahamón Jara**  
Vicerrectora Académica

**Fernando Cantor Rincon**  
Vicerrector de Investigaciones

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

Autoría de las fotos de la portada *Revista Semilleros Med*. Grupo de Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, UMNG:  
Imagen 1. *Staphylococcus* spp, Tinción de Gram 100X.  
Imagen 2. *Aspergillus* spp. Azul de Lactofenol 40X.

**Producción editorial**

mercadeo@naxoseditores.com

Diagramación:



## CONTENIDO

Volumen 08 • No. 1 • Agosto de 2014

### EDITORIAL

- El Papel Fundamental De Los Tutores  
*Hebert James Bernal Castro* .....4

**GUÍA PARA LOS AUTORES 2014** .....6

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### **Caracterización microbiana de algunas superficies de los baños de una Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia**

*Angélica del Rosario Burgos Rojas, Sandra Jimena Bernal Salazar, Daniel Alejandro Méndez Beltrán, Laura Rocío Ortiz Pedraza, Leidy Katherine Peña Osorio, Nataly Esmeralda Rojas Girón, Iván Alberto Méndez R.* .....10

#### **Prevalencia de agentes bacterianos colonizadores en enfermedades de vías respiratorias altas recurrentes en niños de 3 y 4 años**

*Gina Livet Gamba Ferrucho, Francly Lorena Rojas Abril, Diana Patricia Pachón Barinas* .....17

#### **Evidencia de coliformes y otros patógenos en el agua bendita de seis Iglesias católicas en la ciudad de Bogotá, 2014**

*Alexa Bedoya Rodríguez, Yazmin Natalia Contreras Gamboa, Carlos Andrés Ríos Dussan, Paula Andrea Romero Muñoz, Mélida Andrea Sotelo Perilla, Mónica Alejandra Suarez Martínez, Iván Alberto Méndez R.* .....24

#### **Aislamiento de bacterias en los grifos y bebederos de agua potable en facultad de medicina, hospital de cuarto nivel y guardería infantil de la ciudad de Bogotá y su relevancia médica en la población**

*Lisbeth Aguilar, Daniel Contento, Lizeth Gómez, Nebai González, Wilson Pachón, Zulma Pintor, Anyeli Suarez, German Ángel* .....29

#### **Determinación de microbiota de piel y nasofaringe presente en niños de los 6 meses a los 4 años: un enfoque de posible resistencia bacteriana**

*Perla Cristina Salgado, Stephany Lisette Cabrera, Liliana Hernández Gaitán, Lina María Cañón, Francly Rivera Blanco, Karen Bibiana Garcia, Iván A. Méndez Rodríguez* .....39

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### **Leishmaniasis cutánea en Colombia: potenciales terapias complementarias y alternativas**

*Néstor David Caicedo Buitrago, Daniel Franco-Marín, David La Rotta Esquivel, Laura Bibiana Gómez Cortés, María Esperanza Avella Vargas, Claudia Patricia Cordero Camacho* .....46

#### **Anemia ferropénica en la población adolescente**

*Paola E. Falla, Paola A. Sacristán, Sandra L. Rodríguez Martín* .....56

#### **Neurobiología de la adicción a Internet: aspectos psicofisiológicos y clínicos**

*Natalia Buitrago Ricaurte, Alain Riveros Rivera* .....63

|   |     |
|---|-----|
| <b>Rol del tecnólogo de atención prehospitalaria en el manejo del paciente quemado</b><br><i>David Esteban Puentes Herreño, Diana Carolina Ternera Saavedra</i> .....                             | 72  |
| <b>Evolución y consideraciones de la farmacogenética y farmacogenómica</b><br><i>Juliana Andrea Arteaga Q, Juan Carlos Murillo R, Juan Sebastián Montoya M, Claudia Patricia Cordero C.</i> ..... | 82  |
| <b>Anestésicos locales en técnicas de bloqueo de miembro inferior</b><br><i>Miguel Prada, Sandra Peñaloza, Sebastián Herrera, Tatiana Muñoz</i> .....   | 94  |
| <b>Hiperlipidemias secundarias en adolescentes y adultos jóvenes</b><br><i>German A. Bernal C., Paula A. Camargo Z., Sandra L. Rodríguez M.</i> .....   | 101 |
| <b>Enfermedades inmunoprevenibles (Polio y Sarampión)</b><br><i>Andrés F. Dussan O, Iván A. Mendez R.</i> .....   | 106 |
| <b>Efectos adversos de la vacuna contra el VPH: Revisión sistemática</b><br><i>María Paula Olivera Arenas, Santiago Pino Robledo</i> .....  | 117 |
| <b>Síndrome del Enfermo Eutiroides: Aspectos moleculares</b><br><i>Hebert James Bernal Castro, Beatriz Pescador Vargas</i> .....  | 123 |
| <b>PACIENTE IMAGINARIO 1</b><br><i>Juan Felipe Vásquez Rodríguez</i> .....  | 128 |
| <b>ENTORNO</b>  |     |
| <b>I. Hiperamonemia en Errores Innatos del Metabolismo</b><br><i>Alfredo Uribe Ardila</i> .....   | 130 |
| <b>II. Los premios Nobel en Medicina y su importancia en el desarrollo de las nuevas técnicas terapéuticas y en el diagnóstico</b><br><i>Laura Alejandra Roa Culma</i> .....                      | 133 |
| <b>III. Respuestas Paciente Imaginario</b> .....  | 134 |
| <b>FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS</b> .....   | 135 |

|   |
|---|
| <p><b>FE DE ERRATAS</b><br/><b>REVISTA SEMILLEROS MED VOL7 No.1 julio de 2013</b></p>   |
| <p><b>Página 62</b></p> <p><i>Dice:</i><br/>Cardiototoxicidad y neurotoxicidad con antidepresivo tricíclicos. Juan Sebastián Montoya M., Juan Carlos Murillo R., Juliana Andrea Arteaga Q., Beatriz Pescador Vargas.</p> <p><i>Léase:</i><br/>Cardiototoxicidad y neurotoxicidad con antidepresivos tricíclicos. Juan Sebastián Montoya M., Juan Carlos Murillo R., Juliana Andrea Arteaga Q., Jaime Fernando La Rota, Beatriz Pescador Vargas.</p> |

## EDITORIAL

### EL PAPEL FUNDAMENTAL DE LOS TUTORES

HEBERT JAMES BERNAL CASTRO<sup>1</sup>

Desde la antigüedad, el conocimiento y la investigación evolucionaron tan estrechamente que ninguno de ellos podría progresar sin el otro. Las diferentes metodologías existentes dieron origen a las diversas escuelas que hoy en día, hacen parte de nuestra educación. Un factor fundamental en común, es la existencia de maestros que tienen la finalidad de guiar y transmitir los conocimientos a sus estudiantes, de los cuales la gran mayoría se transforma en tutores con la intención de ayudar a sus alumnos para la producción de escritos y sembrar la investigación en ellos. Esta editorial tiene la intención de comunicar el importante papel que cumplen los tutores (nuestros maestros) en la producción de artículos científicos de calidad.

Antes que todo, es necesario responder la gran inquietud que tienen los estudiantes: ¿Qué es un artículo científico? Es un informe escrito y publicado que des-

cribe resultados originales de investigación, pero que también permite evaluar las observaciones, replicar los experimentos, estar a disposición de la comunidad o en sistemas de bases de datos (1) y actualizar los conceptos según la literatura moderna.

Un tutor es el investigador que se responsabiliza académicamente en la formación del estudiante en el desarrollo específico de un proyecto de investigación (2). Su principal característica es guiar al estudiante en el tema, con sus conocimientos y el uso adecuado de las herramientas. Esto requiere de una interacción permanente y constante, que permita la orientación, el intercambio de ideas, la reflexión y el avance del proyecto de investigación hasta su publicación (3). Las cualidades, responsabilidades, valores éticos del investigador y las cualidades académicas se encuentran en las Tablas 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente.

**Tabla 1.** Cualidades de un Tutor (3).

| CUALIDADES DEL TUTOR (ASESOR)  |
|--|
| 1. Ser competente en el campo del conocimiento elegido en el tema de trabajo de grado o ser susceptible de interesarse por el tema a tratar.   |
| 2. Ser conocido por el estudiante, si ha sido su profesor en alguna asignatura o ha recibido una invitación para investigar o trabajar con él. |
| 3. Ser proclive a trabajar en equipo y aceptar que el estudiante tenga ayuda o asesoría distinta a la suya.                                    |
| 4. Poseer horarios flexibles, accesible para sus estudiantes, se organiza o tiene tiempo disponible.   |
| 5. Limita el número de estudiantes a quienes asesora para el desarrollo de su investigación.   |
| 6. Presta atención a los trabajos asesorados, revisándolos detalladamente y con suficiente anticipación.                                       |
| 7. Le faltan más de dos años para su jubilación, o no piensa aún jubilarse.  |

*Nota. Elaboración propia a partir de datos tomados de Sierra (1996).*

**Tabla 2.** Responsabilidades del Tutor (3).

| RESPONSABILIDADES DEL TUTOR (ASESOR)   |
|--|
| 1. Identificar las habilidades investigativas del asesorado, así como sus debilidades, a los fines de impulsar o explotar dichas cualidades o contribuir a la superación de las debilidades.   |
| 2. Establecer en común acuerdo con el tutorando (asesorado), las condiciones de entrega y avances de la investigación (contenidos y fechas), a los fines de cumplir con los cronogramas trazados.  |
| 3. Revisar detalladamente los avances del proyecto de investigación, colaborando en los diversos apartados teórico-metodológicos, como un enfoque de evaluación formativa.   |
| 4. Contribuir con el tutorando (asesorado) a la consecución de financiamiento, o apoyo financiero y administrativo para el desarrollo de la investigación, y el requerido para la adquisición de equipo bibliohemerográfico, de laboratorio, físico e inmobiliario, de servidos y otros. Vigilar el cumplimiento y buen uso del apoyo financiero y administrativo logrado para el trabajo. |
| 5. En el caso de que sea requerido deberá asumir la formalidad como miembro del jurado calificador del trabajo de grado que ha asesorado.  |

*Nota. Elaboración propia a partir de datos tomados de Sierra (1996).*

<sup>1</sup> Editor de la Revista **Semilleros Med** y Estudiante IX Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C.-Colombia

**Tabla 3.** Cualidades Académicas del Tutor (3).

| CUALIDADES ACADÉMICAS DEL TUTOR (ASESOR)  |
|---|
| 1. Sentido de orientación, indagación y reflexión para describir fácilmente los aspectos más relevantes del trabajo y sus limitaciones, para cuestionar y mejorar en caso de ser necesario el trabajo presentado por el asesorado y a su vez dar solución a los problemas planteados con vías alternativas racionales y efectivas.  |
| 2. Sentido de comparación entre las distintas alternativas de solución planteadas, para argumentar y discernir cuáles son las más convenientes.   |
| 3. Capacidad de análisis y de síntesis, para separar cada una de las partes del trabajo (subproblemas, objetivos y variables) para ayudar a integrarlas en un trabajo único.  |
| 4. Flexibilidad hacia todo lo novedoso que presente el tutorando y demás asesores del trabajo; es decir, capacidad para reajustar sus modos de actuación, y sus esquemas mentales incluyendo aquello que pudiera estar en contradicción con sus líneas de pensamiento profesional.  |
| 5. Objetivo o justo, para realizar las valoraciones al trabajo presentado por su tutorando y/o asesorado, considerando que con su actitud pudiera influir en el entusiasmo del tutorando (asesorado), el tutor (asesor) no debe dejarse llevar por las emociones del momento, por presiones externas, celos profesionales o la falta de rigor en sus análisis y evaluaciones; por el contrario debe emitir juicios objetivos y observaciones correctamente fundamentados con un serio compromiso con la ciencia y la calidad. |
| 6. Capacidad pedagógica para desarrollar sus funciones con profundidad y claridad sin lugar a dudas respecto a la calidad de las valoraciones y opiniones, indicando los aspectos que permitan comprender al asesorado (tutorando) sus posiciones y criterios.  |
| 7. Creatividad, para ayudar al asesorado (tutorando) en la escogencia del tema, la metodología, las fuentes de información, los instrumentos adecuados, a proponer algo nuevo, o aportes correspondientes al trabajo. Así como capacidad para alentar e impulsar para que el tutorando (asesorado) finalice su trabajo.   |

*Nota: Elaboración propia a partir de datos tomados de Muñoz (1998)*

**Tabla 4.** Valores éticos del investigador (3).

| VALORES ÉTICOS DEL INVESTIGADOR  |
|--|
| 1. Promover la realización de investigaciones para el bienestar de la población, haciendo buen uso de los recursos confiados para tal fin.   |
| 2. Reportar abiertamente los hallazgos de su investigación de forma oportuna y completa, con sus experimentos, metodología y análisis tal como los realizó, a fin de compartir sus resultados. |
| 3. Citar el trabajo de otros investigadores, que fueron consultados para construir su propio estudio.  |
| 4. Otorgar entrenamiento, experiencia y ética a personas que se recién inician en la investigación, reconociendo los aportes de estos últimos.   |
| 5. Respetar la diversidad cultural y evitar toda clase de discriminación.  |

*Nota: Tomado de Páez (2007).*

En esta oportunidad, se pretende invitar a los maestros a convertirse en excelentes tutores y cumplir las expectativas de los estudiantes, para crear artículos de calidad y formarlos como entes investigadores en este mundo moderno. Además, pretendemos cautivar y orientar a los estudiantes para que produzcan y participen en la creación y formación del conocimiento como se ha venido haciendo desde el origen de la revista.

## Referencias

1. Grandi C, Der S. La importancia de investigar y publicar: 30 años de revista Sardá. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2011;30(1):2-3
2. Carruyo J. Conversando con tutores y asesores de tesis. Revista visión Gerencial Mérida. 2007;6:45-54
3. Morillo M. Labor del tutor y asesor de trabajo de investigación. Experiencias e incentivos. Artículos arbitrarios. 2009;47:919-930

## GUÍA PARA LOS AUTORES

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

Con el objeto de proporcionar una ayuda estructurada para la elaboración de un artículo, el editor y el grupo colaborador de ediciones de la revista *Semilleros Med*, han elaborado las directrices relacionadas con el formato que deben contemplar los manuscritos enviados a esta revista, las cuales han sido aprobadas por el Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. Las recomendaciones para los articulistas fueron elaboradas y adaptadas en base a la siguiente guía internacional: *International Committee of Medical Journal Editors 2013, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver - Actualización 2013* (<http://www.icmje.org/>)

### 1. Normas de la Revista para la Publicación

Los autores deben presentar el artículo que desean someter a publicación cumpliendo los siguientes requisitos: Escrito a espacio sencillo, letra arial 12, sin columnas y en medio magnético junto con los archivos de las referencias bibliográficas usadas en el trabajo.

Junto con el artículo es necesario adjuntar los siguientes documentos completamente diligenciados: El **FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN – REVISTA SEMILLEROS MED** y una carta dirigida a la coordinadora de edición en donde se presenta el artículo expresando el deseo de someterlo a publicación en la revista, la cual debe estar firmada por todos los autores. Entregar en sobre de marcado.

**FORMATO DE REGISTRO PARA EL INGRESO DE TRABAJOS A PUBLICACIÓN – REVISTA SEMILLEROS MED:** Éste es un requisito indispensable en el cual el autor principal y todos los coautores expresan claramente que el manuscrito presentado ha sido leído y aprobado por todos para ser enviado a *Semilleros Med*; 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 manifestar que no hay plagio en el manuscrito. Se colocarán los datos personales de los autores incluyendo: Nombre completo, Documento de Identidad, Código Institucional y Correo Electrónico. También deben indicar quien es el autor de correspondencia.

**Autoría:** Para concederle a alguien el crédito de autor, es necesario basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) La concepción y el diseño del estudio, la recolección de los

datos, el análisis y/o la interpretación de los mismos; 2) La redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; 3) La aprobación final de la revisión a publicar. El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta se tome.

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

### 2. Tipos de Artículos

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

#### 2.1. Artículo de Investigación Científica y Tecnológica:

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

#### 2.2. Artículo de Revisión:

Documento resultado de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un campo en ciencia o tecnología, con el fin de dar cuenta de los avances y las tendencias de desarrollo.

#### 2.3. Reporte de Caso:

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

**2.4. Revisión de Tema:** Documento resultado de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular, con un mínimo de 50 referencias.

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

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

### 3. Requisitos para el Envío de Manuscritos

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

Las tablas, figuras y gráficas deben poderse modificar en cuanto a las necesidades de edición de la revista. Estas deben ir con sus respectivas leyendas, las cuales deben ser realizadas por el articulista, de no serlo debe especificar si estas fueron tomadas o modificadas de otra fuente. El título de cada ilustración debe aparecer al final de la imagen, no deben ser capturas de pantalla.

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

Conserve una copia de todo el material enviado.

### 4. Contenido Estructural del Artículo

#### 4.1. Página del Título – Primer Página

- a) El título en mayúscula, arial 12, el cual debe ser conciso pero informativo sobre el tema central de la publicación.

- b) El nombre de cada uno de los autores (andalus 12), resumen, abstract, palabras claves y keywords

NOTA: Los superíndices indican el último grado académico y su afiliación institucional. Además de la dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.

#### 4.2. Resumen y Palabras Claves

El resumen debe estar conformado máximo de 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 su significación estadística, y las principales conclusiones.

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

#### 4.3. Introducción

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

#### 4.4. Materiales y Métodos

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

#### 4.5. Resultados

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

#### 4.6. Discusión y Conclusiones

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

#### 4.7. Agradecimientos y/o financiación

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

#### 4.8. Referencias

Las referencias constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes, es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. El mínimo número de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% 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 está realizando.

Enumere las referencias en forma consecutiva según el orden en que sean mencionados en el texto utilizando números arábigos en paréntesis y no deben ir en superíndices ni en subíndices. Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guion (ej. 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10). 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 por aún no publicados se indicará con expresiones del tipo "en prensa" o "próximo a publicarse"; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados, cítela en el texto como "observaciones no publicadas", previa autorización por escrito de la fuente.

### 5. Esquema para las Referencias

#### 5.1. Artículos de Revistas

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

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

Ivanov A, Swann R, Illidge T. New insights into the mechanisms of action of radioimmunotherapy in lymphoma. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60(8):987-998.

#### 5.2. Libros y Monografías

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

\*\* La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y en abreviatura (2ª ed). Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del Título del libro.

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

#### 5.3. Capítulo de Libro

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

Hanlon GW. Fundamentals of microbiology. In: Aulton ME, editor. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2007. p. 182-204.

#### 5.4. Organización como Autor

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

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid Programme.* Washington (DC): The Institute; 1992.

#### 5.5. Actas de Congresos

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

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

#### 5.6. Monografía en Internet

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

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

Tasman W, Jaeger E editor. *Duane's Ophthalmology en CD-ROM User Guide.* mo-

nografía en CD-ROM. Versión 2.0. London; Hagenstown:Lippincott Raven; 1997.

### 5.7. Sede Web o Página de Principal de Inicio de un Sitio Web

Autor/es. Título [Sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [Fecha de actualización; Fecha de acceso]. Dirección electrónica.

\*\* La [Sede Web] puede sustituirse por: [Página principal en Internet], [Internet], [Página de inicio en Internet], [Homepage], [Sede Web].

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

### 5.8. Parte de una Página de un Sitio o Sede Web

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

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

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

### 5.9 . Base de Datos en Internet

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

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

Who's Certified [base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [acceso 19 de diciem-

bre 2005]. Disponible en: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### 5.10. Ilustraciones (Figuras)

Las figuras se numerarán consecutivamente según su primera mención en el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público.

Silverthorn DU. Human physiology: an integrated approach. 4th ed. San Francisco (USA): Pearson Education; 2009.

### 5.11. Tablas

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

### 5.12. Notas

Los nombres científicos deben ir en cursiva, por ejemplo:

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

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

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

Para mayor información; no dude en comunicarse a los correos [beatriz.pescador@unimilitar.edu.co](mailto:beatriz.pescador@unimilitar.edu.co) y [herbertbernal1@gmail.com](mailto:herbertbernal1@gmail.com), o consulte las normas del International Committee of Medical Journal Editors 2013, World Association of Medical Editors y Normas Vancouver-Actualización 2013: [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html)

**Los autores son responsables de los artículos aquí publicados**

## CARACTERIZACIÓN MICROBIANA DE ALGUNAS SUPERFICIES DE LOS BAÑOS DE UNA FACULTAD DE MEDICINA, BOGOTÁ, COLOMBIA

ANGÉLICA DEL ROSARIO BURGOS ROJAS<sup>1</sup>, SANDRA JIMENA BERNAL SALAZAR<sup>1\*</sup>, DANIEL ALEJANDRO MÉNDEZ BELTRÁN<sup>1</sup>, LAURA ROCÍO ORTIZ PEDRAZA<sup>1</sup>, LEIDY KATHERINE PEÑA OSORIO<sup>1</sup>, NATALY ESMERALDA ROJAS GIRÓN<sup>1</sup>, IVÁN ALBERTO MÉNDEZ<sup>2</sup>.

### Resumen

**Introducción y Objetivos:** El baño hace parte de los lugares que poseen más contaminación microbiana debido a su uso frecuente. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la presencia y tipo de microorganismos presentes en las manijas y en los botones de desagüe de los baños de una facultad de Medicina.

**Materiales y Métodos:** Se tomaron un total de 24 muestras de los botones y palancas de desagüe, así como de las manijas de puertas de los cubículos de baños de damas y hombres, se sembraron en Agar Sangre y se identificaron los aislamientos mediante pruebas específicas; para los aislamientos de *Staphylococcus spp.*, en algunos casos se realizó aglutinación mediante Slidex Staph Plus (BioMerieux) además, se evaluó el perfil de susceptibilidad a diferentes antibióticos para cada uno de los aislamientos bacterianos.

**Resultados:** Se observó mayor prevalencia de bacterias gram positivas (79%) principalmente *Staphylococcus aureus* (meticilino sensibles excepto una cepa meticilino resistente) y *Staphylococcus Coagulasa negativo* (12 aislamientos en baños de damas y 7 en baños de hombres), mientras que la prevalencia de bacterias gram negativas fue muy baja (9%), de hongos miceliales (8%) y un 4% de muestras donde no hubo crecimiento. En los baños de damas se aisló una cepa de *Enterobacter spp.*, y una de *Acinetobacter spp.*, sensibles a la amikacina, ceftriaxona y piperacilina-tazobactam y dos hongos miceliales hialinos, uno de los cuales se tipificó como *Penicillium spp.*

**Conclusiones:** Se reportan microorganismos potencialmente patógenos como *Staphylococcus aureus*, por lo cual es necesario asegurar procesos de higiene y desinfección frecuentes en estas instalaciones considerando el riesgo de transmisión a quienes entren en contacto con estas superficies y a terceros que entren en contacto con estas personas.

**Palabras Clave:** Biota, *Staphylococcus aureus*, biofilm, infecciones bacterianas, resistencia antibacteriana.

## MICROBIAL SURFACE CHARACTERIZATION OF SOME OF THE BATHS OF A FACULTY OF MEDICINE, BOGOTA, COLOMBIA

### Abstract

**Introduction and Objectives:** The bathroom is part of the places that has more microbial contamination because it's frequent use. This study aimed to assess the presence and to identify microorganisms were in the handles and buttons baths drain in a medical school.

**Materials and Methods:** 24 samples of buttons and levers drain were taken, including door handles of the cubicles bathroom for ladies and men, those samples were typified in blood agar and isolates were identified by culture and specific tests depending of the

<sup>1</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina, VI semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> MSc, Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Sandra Jimena Bernal Salazar, u0401443@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

microscopic observation; for *Staphylococcus spp* isolates, in some cases agglutination was performed by Staph Plus Slidex (BioMerieux) also susceptibility profile was evaluated for each of the bacterial isolates.

**Results:** Higher prevalence of Gram-positive (79%) bacteria was observed mostly *Staphylococcus aureus* (methicillin sensitive, except one methicillin-resistant) and coagulase-negative *Staphylococcus* (12 isolates for ladies bathroom and 7 in men bathroom), while the prevalence of Gram-negative bacteria was lower (9%), mycelial fungus (8 %) and a 4% of samples where there was no growth. In the ladies bathroom a strain of *Enterobacter spp.*, and *Acinetobacter spp.*, sensitive to amikacin, ceftriaxone and piperacillin-tazobactam were isolated and two hyaline mycelial fungi, one of which was typified as *Penicillium spp.*

**Conclusions:** The study reported potentially pathogenic microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, so it is necessary to ensure hygiene and disinfection processes in these installations considering the risk of transmission for people that are in contact with these surfaces and others who interact with these people.

**Keywords:** Biota, *Staphylococcus aureus*, biofilm, bacterial infections, antibacterial drug resistance.

## Introducción

Aunque a simple vista no se pueda identificar la presencia de microorganismos en cualquier tipo de superficie, se sabe que están allí, algunos de ellos incluso constituyen la biota normal del cuerpo. Sin embargo, más allá de la colonización, el contacto con unos de ellos puede ser nocivo para los seres humanos generando una enfermedad oportunista.

Dentro de los microorganismos reportados en las superficies de los baños, se ha demostrado la presencia de *Enterococcus spp*, *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*, igualmente, la presencia de *Salmonella spp.* como contaminante del borde interior de la taza del baño (1,2).

Un estudio realizado en la Universidad de Arizona menciona que no limpiar el baño resultó en menos contaminación dando a comprender que los utensilios que se usan para este fin por no tener mantenimiento y saneamiento adecuado se constituyen en un foco de transmisión patógenos (1).

Adicionalmente se espera encontrar también bacterias propias de la biota de la piel humana como *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, reconocida como biota transitoria del ser humano y sin embargo, pueden asociarse a graves enfermedades. En menor medida, la literatura reporta la posibilidad aislar especies de *Bacillus spp.* (1-6).

Puesto en manifiesto lo anterior, surge la necesidad de conocer y caracterizar los microorganismos que circulan en entornos de la vida diaria, especial atención

requieren determinadas superficies, que pueden estar colonizadas por grupos de bacterias plenamente reconocidas por su relación con secreciones, orina y heces humanas (3,7-13).

Por lo anterior, esta investigación pretende evaluar la biota contaminante de algunas superficies de los baños de una facultad de medicina.

## Materiales y Métodos

Estudio descriptivo observacional donde se seleccionó de manera aleatoria un cubículo de los baños del primero, segundo y tercer piso del edificio A, perteneciendo por piso el primero y tercero a las mujeres y el segundo a los hombres, de los cuales fueron tomadas dos muestras, correspondientes a los botones de desagüe de los inodoros en el caso del baño de mujeres y del orinal en el caso del baño de los hombres y la segunda fue tomada de las manijas de las puertas de los cubículos seleccionados; en total se siguió una secuencia de cuatro tomas iguales en cada baño.

Las muestras se tomaron con un hisopo estéril empleando un mechero de alcohol móvil posteriormente sembradas en Agar Sangre e incubadas entre 48h a 72h y se realizó la lectura de las colonias según protocolo de identificación, dando lectura de la hemólisis, se realizó tinción de Gram y según su morfología se procedía a ejecutar los pasos indicados en las figuras 1 y 2.

Luego de ello se realizaron pruebas de susceptibilidad mediante la técnica de Kirby-Bauer con los siguientes antibióticos, amikamicina (AK), ceftriaxona (CRO), meropenem (MEM), Piperacilina-tazobactam (TZP), oxa-

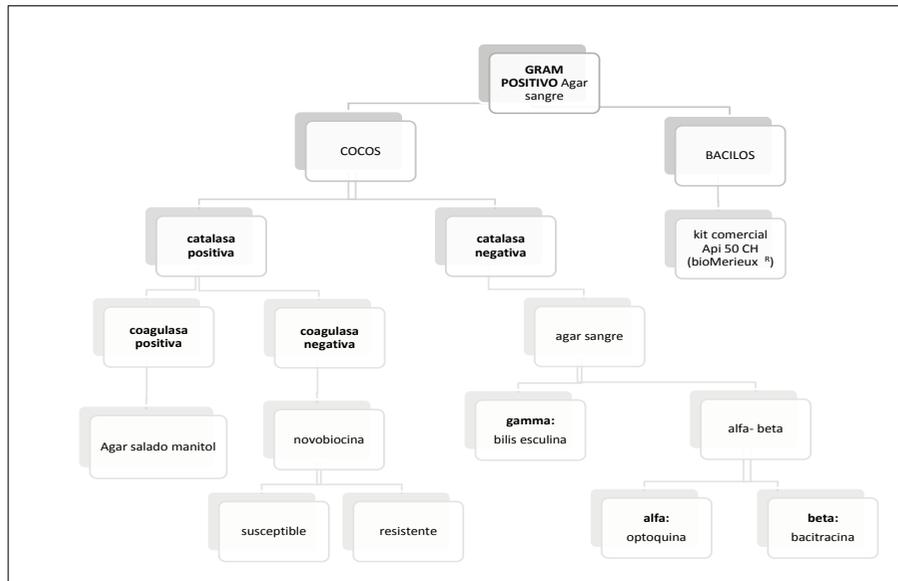


Figura 1. Protocolo de identificación para bacterias Gram positivas.

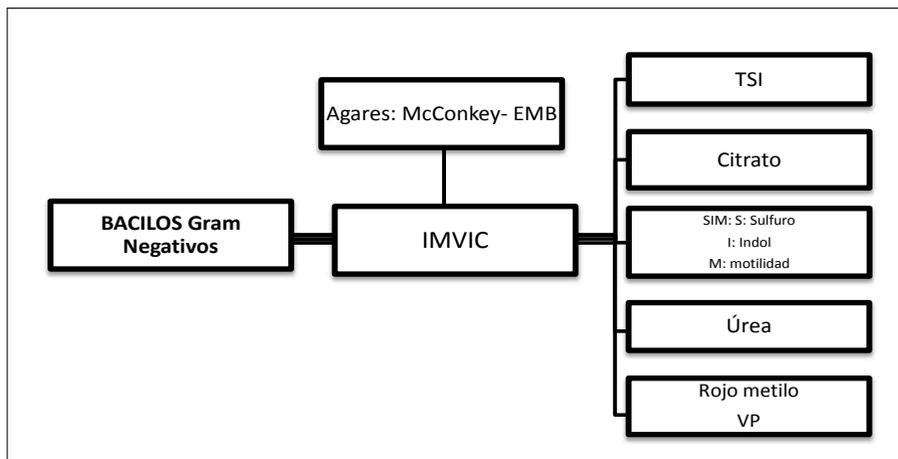


Figura 2. Protocolo de identificación para bacterias Gram negativas.

cilina (OX), cefazolina (K2), vancomicina (VA), Gentamicina (G), penicilina (P). Procedimiento observado en la figura 3.

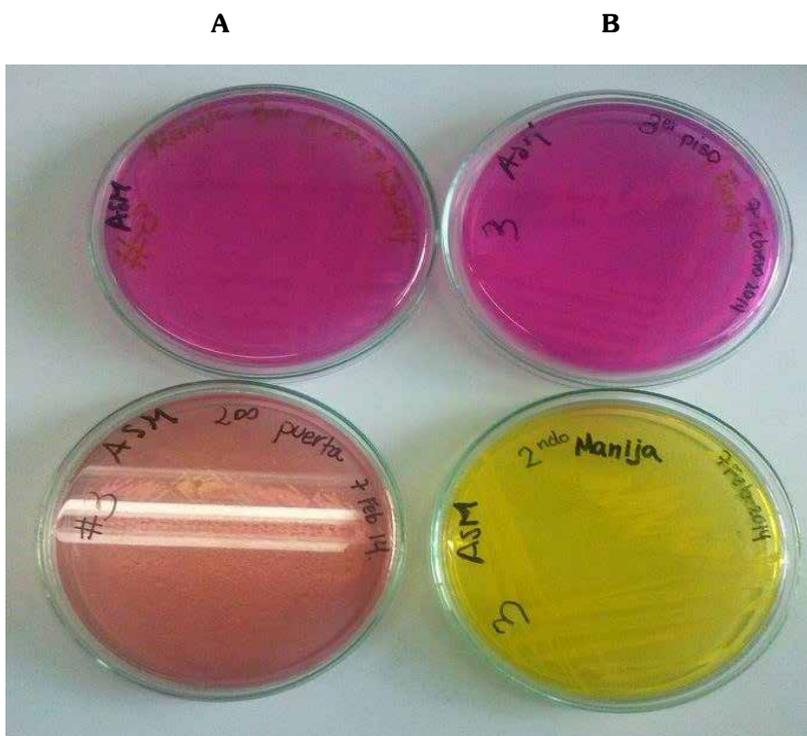
Para algunos aislamientos de cocos gram positivos se procedió a realizar pruebas de aglutinación con el kit SlidexStaph Plus® (bioMerieux) para confirmar o descartar el microorganismo *Staphylococcus aureus*.

Para la identificación de hongos, se cultivaron durante dos semanas en AS hasta observar un claro crecimiento macroscópico de las colonias, se observó al microscopio (4X, 10X y 40X) con tinción con azul de lactofenol para determinar su morfología.

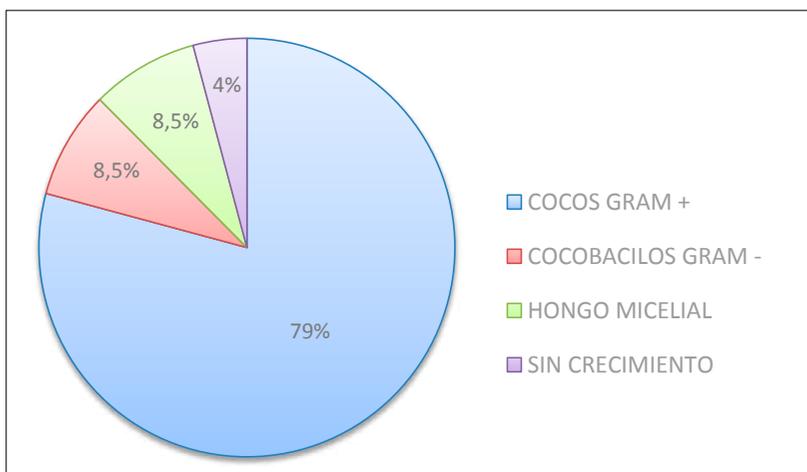
## Resultados

Se analizaron y procesaron 24 muestras provenientes de manijas del inodoro y de las puertas de los baños de una facultad de medicina. La figura 4, muestra la caracterización de los microorganismos en los tres baños correspondientes a los estudiantes, con una prevalencia del 79% para cocos gram positivos (n=19), 8,5% cocobacilos gram negativos (n=2), 8,5% hongos miceliados (n=2), y no hubo crecimiento en una de las muestras.

El aislamiento y la identificación de los microorganismos de los baños femeninos, mostró un total de 12 muestras positivas, de las cuales se identificaron 8 *Staphylococcus coagulasa negativa* y 4 *Staphylococcus au-*



**Figura 3.** Agar Manitol Salado. **A.** *Staphylococcus Coagulasa negativo-SCN*  
**B.** *Staphylococcus aureus*.



**Figura 4.** Microorganismos aislados de las manijas del inodoro y puertas de los baños de una Facultad de Medicina.

*reus*, tabla 1. Así mismo, se identificaron bacilos gram negativos como *Enterobacter spp.*, y *Acinetobacter spp.*. Ver en la tabla 2 y figura 5.

Igualmente, dos hongos en la última toma de muestra correspondientes al botón de desagüe del primer piso y las manijas de las puertas del primero y se-

gundo piso. El primero de ellos, un hongo micelial cenocítico, hialino, con conidias esféricas que se observa en la Figura 6 y un hongo cenocítico, hialino, con conidias dispuestas en forma ramificada terminadas en fiálides (Microscopio de luz 40x tinción de azul de lactofenol), identificado como *Penicillium spp.*, figura 7.

**Tabla 1.** Cocos Gram positivos en baños femeninos. Pruebas bioquímicas. ≠ASM: Agar Salado Manitol.

| Microorganismo                             | Catalasa | Coagulasa | ASM* |
|--|----------|-----------|------|
| <i>Staphylococcus coagulasa(-)</i><br>n= 8 | +        | -         | -    |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>n= 4       | +        | +         | +    |

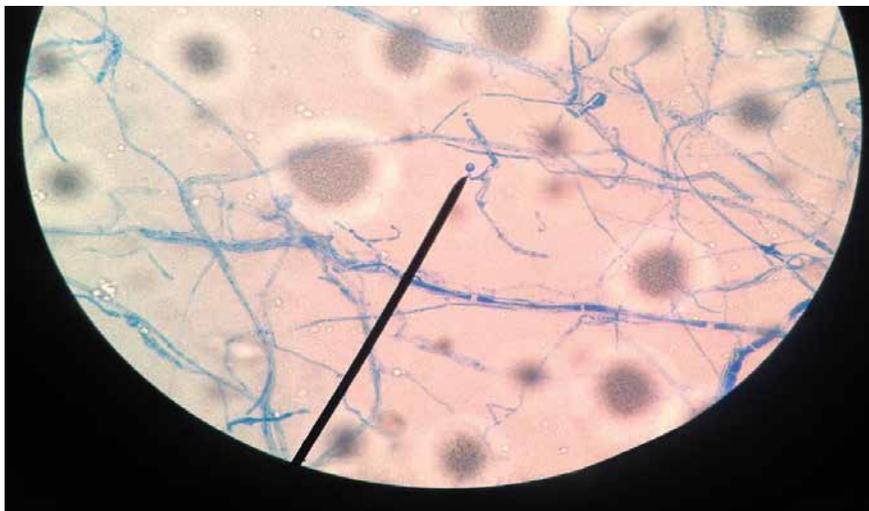
**Tabla 2.** Cocobacilos Gram negativos en baños femeninos. Pruebas bioquímicas

| Microorganismo                | TSI* | Citrato | Sulfuros | Indol | Motilidad | Urea | *RM | *VP |
|-------------------------------|------|---------|----------|-------|-----------|------|-----|-----|
| <i>Acinetobacter</i> spp.n= 1 | -    | -       | -        | -     | -         | -    | -   | -   |
| <i>Enterobacter</i> spp. n= 1 | +    | +       | -        | -     | +         | -    | -   | +   |

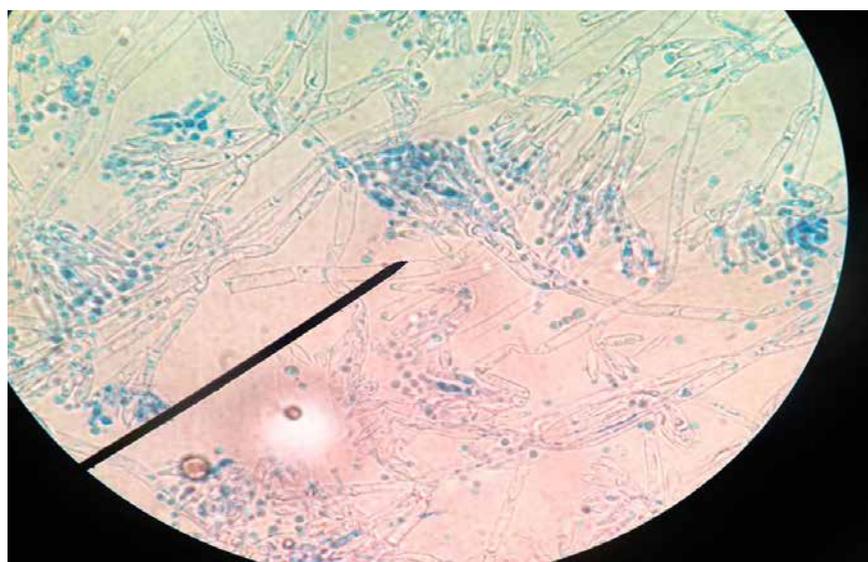
\*TSI: Triple sugar Iron, RM: Rojo de metilo, VP: Voges prokauer.



**Figura 5.** Pruebas bioquímicas (IMVIC) para bacilos Gram<sup>-</sup>.



**Figura 6.** Hongo cenocítico, hialino, en forma micelial con conidias esféricas. Microscopía de luz 40x. Tinción de azul de lactofenol. Muestra de Baño femenino.



**Figura 7.** Hongo cenocítico, hialino, en forma micelial con conidias dispuestas en forma ramificada terminadas en filáides. Microscopio de luz 40x. Tinción de azul de lactofenol.

**Tabla 3.** Cocos Gram positivos en baños masculinos. Pruebas bioquímicas. <sup>#</sup>ASM: Agar Salado Manitol.

| Microorganismo                             | Catalasa | Coagulasa | ASM <sup>#</sup> |
|--|----------|-----------|------------------|
| <i>Staphylococcus coagulasa (-)</i><br>n=2 | +        | -         | -                |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>n=5        | +        | +         | +                |

En los baños masculinos, se aislaron e identificaron siete microorganismos, 2 *Staphylococcus coagulasa* negativa (28,6%) y 5 *Staphylococcus aureus* (71,4%) mediante prueba de aglutinación; en la tabla 3. se muestran los resultados del perfil bioquímico. Los resultados obtenidos en la prueba de susceptibilidad antibiótica se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4.** Resultados de la prueba de susceptibilidad antibiótica.

| MUESTRA         | AGENTE ETIOLÓGICO                   | AK | CRO | MEM | TZP | OX | K2 | VA | G | P |
|-----------------|-------------------------------------|----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Manija 1er piso | <i>Acinetobacter</i> spp.           | S  | S   | S   | S   | -  | -  | -  | - | - |
| Puerta 1er piso | <i>Enterobacter</i> spp.            | S  | S   | S   | S   | -  | -  | -  | - | - |
| Manija 2do piso | <i>Staphylococcus aureus</i>        | -  | S   | -   | -   | S  | -  | R  | - | S |
| Puerta 2do piso | <i>Staphylococcus aureus</i>        | -  | S   | -   | -   | S  | -  | R  | - | S |
| Manija 3er piso | <i>Staphylococcus coagulasa (-)</i> | -  | -   | -   | -   | S  | S  | S  | S | - |
| Puerta 3er piso | <i>Staphylococcus aureus</i>        | -  | -   | -   | -   | R  | S  | S  | R | - |

R: resistente, S: sensible, I: intermedio.

## Discusión

Los baños son un sitio frecuente y propicio para el crecimiento y transmisión de ciertas bacterias (14-16). En este ejercicio de investigación se tomaron las muestras objeto de estudio de la manija (botón) de la cisterna, y la manija de la puerta de cubículos de los baños de hombres y mujeres de una facultad de medicina, con el fin de identificar los microorganismos prevalentes y el riesgo que estos suponen para la salud de los estudiantes y funcionarios y eventualmente permitan formular nuevas técnicas de limpieza, que busquen disminuir la carga microbiana, en las superficies habituales de contacto.

Este estudio demuestra que los microorganismos con mayor prevalencia en las manijas de las puertas y los botones de los baños, son las bacterias (88%) tal como se establece en la mayoría de los reportes que han evaluado este tipo de entornos físicos (4,5,12,13). Al respecto se encontró mayor prevalencia de cepas de *Staphylococcus* spp., seguido de bacilos gram negativos como *Escherichia coli*, lo cual corresponde a lo esperado (11,12). Las pruebas bioquímicas fueron vali-

dadas por varios observadores y permitieron establecer la identidad de cada uno de los aislamientos, por lo que se concluye que la técnica y el seguimiento del protocolo establecido fueron apropiados.

Uno de los hongos aislados pudo ser clasificado dadas sus características morfológicas como *Penicillium spp.* (Ver Figura 7), debido a la disposición de las conidias, deben considerarse las especies con pinceles biverticilados, generalmente simétricos, que se agrupan en la serie *Biverticillata symmetrica*, o subgénero *Biverticillium*, pero a veces suele haber algunos pinceles terverticilados. Las fiáldes son delgadas, con el ápice alargado y alcanzan la misma longitud que las métulas. Si los pinceles son biverticilados o irregulares, a veces junto a monoverticilados, con las fiáldes en forma de ánfora y más cortas que las métulas, se las reúne en el subgénero *Furcatum* que comprende especies de las series *Biverticillata asymmetrica* y *Divaricata*. Estos hallazgos no se encuentran reportados en la literatura, posiblemente por dos razones, la primera el no tener protocolos de aislamiento e identificación para hongos y la segunda por considerarlos de menor carga y menos importantes en el contexto de las infecciones que pudieran adquirirse en estos entornos.

Respecto a la sensibilidad a los antibióticos es importante destacar la sensibilidad de las cepas de *Acinetobacter spp* y *Enterobacter spp* a todos los antibióticos probados. En el mismo sentido, las cepas de *Staphylococcus spp.*, fueron meticilino sensibles, dos cepas en el test de difusión en disco mostraron resistencia, sin embargo, es necesario corroborar esto con la concentración inhibitoria mínima.

Es conocido el potencial como patógenos de los microorganismos aislados, y aunque se evidenció sensibilidad a los antibióticos probados, es ideal minimizar el riesgo de contacto en ellos en particular individuos con defecatos en sistema inmune o lesiones en piel.

## Conclusión

La reducción y control de microorganismos y la prevención de las infecciones se realiza entre otras estrategias con medidas de higiene y saneamiento, para el caso específico de los baños, la existencia de sensor de dispensadores de toallas de papel, secadores de mano sin contacto, y el lavado frecuente de las manos y limpieza todos los días de los baños con desinfectantes, en horarios específicos (17-19). La percepción de riesgo asociado a la carga contaminante que superficies en áreas como los baños es de importancia para que estudiantes de Medicina y personal de salud adopten medidas como el lavado de manos, higiene nasal y/o limpieza de equipos médicos tales como el fonendoscopio (20).

## Referencias

1. Tønner-Klank L, Møller J, Forslund A, Dalsgaard A. Microbiological assessments of compost toilets: in situ measurements and laboratory studies on the survival of fecal microbial indicators using sentinel chambers. *Waste Manag.* 2007;27(9):1144-54.
2. Bright K, Charles P. La participación de la descarga del inodoro en la distribución de patógenos y su contribución en el incremento del riesgo de enfermedades. *J Appl Microbiol.* 2008;1-12.
3. Gómez D, Lavayén S, Nario F, Piquin A, Zotta C. Detección de microorganismos potencialmente patógenos en hogares de Mar del Plata. *Acta bioquím. clín. Latinoam.* 2011;45(3):441-6.
4. Mkrtchyan H, Russell C, Wang N, Cutler R. Could public restrooms be an environment for bacterial resistomes?. *PLoS One.* 2013;8(1):1-6.
5. American society of Microbiology, ASM S and DA. Men's public restroom reality. Extr. from a Rep. Res. performed by Celanalytical inc. 2005;1.
6. Barker J, Bloomfield S. Survival of *Salmonella* in bathrooms and toilets in domestic homes following salmonellosis. *J. Appl. Microbiol.* 2000;89(1):137-44.
7. Borges C, Costa-Cruz J, Paula FM. Intestinal parasites inside public restrooms and buses from the city of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2009;51(4):223-5.
8. Farmahin S, MoMahdavinejad H, Bemanian M, Tajik A. Role of toilet type in transmission of infections. *Acad. Res. Int.* 2011;1(2):110-3.
9. Flores G, Bates S, Knights D, Lauber C, Stombaugh J, Knight R, et al. *PLoS One.* 2011;6(11):1-7.
10. Gerba C, Wallis C, Melnick J. Microbiological hazards of household toilets: droplet production and the fate of residual organisms. *Appl. Microbiol.* 1975;30(2):229-37.
11. Giannini M, Nance D, McCullers J. Are toilet seats a vector for transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *Appl Microbiol.* 1975;30(2):229-237.
12. Greed C. The role of the public toilet: pathogen transmitter or health facilitator? *Build. Serv. Eng. Res. Technol.* 2006;27(2):127-39.
13. Harcourt P. Public health significance of microorganisms associated with public restrooms in university of port harcourt. *Scientia Africana.* 2010;9(1):126-32.
14. Kaltenthalerl E, Elsworth A, Schweiger M, Mara D, Braunholtz D. Faecal contamination on children's hands and environmental surfaces in primary schools in Leeds. *Epidemiol. Infect.* 1995;115(3):527-34.
15. Kelley S, Gilbert J. Studying the microbiology of the indoor environment. *Genome Biol.* 2013;14(2):202.
16. Lee B, Hong I, Lee D, Chong E, Jung J, Lee J, et al. Bacterial Bioaerosol Concentrations in Public Restroom Environments. *Aerosol and Air Qual. Res.* 2012;12(2):251-5.
17. McFadden R. The Usual Suspects. How Cleaning Professionals Can Protect Themselves Against Hazards Associated With Germs Transmitted By Blood, Body Fluids, Food, Air, Water and Nonliving Surfaces Microbes. *Biohazards and Pathogens.* 2003;1-14.
18. Sabra S. Bacterial Public Health Hazard in the Public Female Restrooms at Taif , KSA. *Middle-East J. Sci. Res.* 2013;14(1):63-8.
19. Sato S, Yoko I, Guimaraes E. Bacterial survival rate on toothbrushes and their decontamination with antimicrobial solutions. *J. Appl. oral Sci.* 2004;12(2):99-103.
20. Méndez I, Calixto O, Becerra W, Vasquez J, Bravo J, Pachón D. Microorganismos presentes en fonendoscopios, manos, cavidad oral y nasal de estudiantes de una facultad de medicina. *Revista MED.* 2012;20(1):90-100.

## PREVALENCIA DE AGENTES BACTERIANOS COLONIZADORES EN ENFERMEDADES DE VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS RECURRENTES EN NIÑOS DE 3 Y 4 AÑOS

GINA LIVET GAMBA FERRUCHO<sup>1</sup>, FRANCY LORENA ROJAS ABRIL<sup>1</sup>, DIANA PATRICIA PACHÓN BARINAS<sup>2</sup>.

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la prevalencia de patógenos bacterianos en preescolares del jardín “Chiquilines” del ICBF-HOMIC (Hospital Militar Central) que colonizan niños con frecuentes infecciones de vías respiratorias altas.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo de corte longitudinal. Las muestras son tomadas en las semanas 7 y 10, reportadas fuera del pico epidemiológico por el Boletín Epidemiológico, del Instituto de Salud Colombiano, partiendo de un hisopado nasal tomado a 18 preescolares entre los 3 y 4 años, con las debidas normas de bioseguridad, se estudian las muestras por medio de cultivos, pruebas bioquímicas y pruebas de susceptibilidad antibiótica a Penicilina G, Vancomicina, Ampicilina, Oxacilina, Amoxicilina-Clavulanato, Cloranfenicol y Tetraciclina.

**Resultados:** Se obtiene una prevalencia del 58% para *Staphylococcus aureus* sensible a Vancomicina y Metilina (SAMS), un 16% de *Haemophilus influenzae* sensible a Ampicilina y Cloranfenicol, un 16 % de *Staphylococcus coagulasa* negativos sensibles a Vancomicina y Metilina, así como un 10% de microorganismos gram positivos no reportados como causas de colonización respiratoria.

**Conclusiones:** En la población estudiada, la mayor prevalencia de colonización respiratoria, se atribuye a SAMS, resaltando su amplia distribución ambiental, su presencia como biota normal y la posible susceptibilidad inmunológica del sujeto, que facilita su invasión; por otra parte los resultados nulos de *Streptococcus pneumoniae*, contradicen la alta tasa de morbimortalidad referenciada previamente y nos lleva a decir que el entorno juega un papel importante en biota responsable de colonización. Siendo *Haemophilus influenzae* no tipificable, un hallazgo en individuos sin manifestaciones clínicas propias de su infección, se correlaciona con la efectividad profiláctica de la vacuna Hib, mostrando que en menores inmunizados, estas cepas pueden colonizar mas no desarrollar una nociva infección.

**Palabras Clave:** Infección, sistema respiratorio, preescolar, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.

## PREVALENCE OF BACTERIAL AGENTS SETTLERS IN HIGHER RESPIRATORY DISEASES RECURRING IN CHILDREN 3 AND 4 YEARS

### Abstract

**Objective:** To establish the prevalence of bacterial pathogens in preschool “Chiquilines” ICBF-Homic, colonizing children with frequent upper respiratory infections.

**Materials and Methods:** Descriptive longitudinal study. Samples were taken at weeks 7 and 10, reported outside the epidemiological peak by the Epidemiological Bulletin of the Colom-

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

<sup>2</sup> M.Sc., Docente enfermedades infecciosas, Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Militar, Bogotá.

\* Correspondencia: GINA LIVET GAMBA FERRUCHO, u0401401@unimilitar.edu.co. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

bian's Institute of Health, a nasal swab was taken from 18 preschoolers between 3 and 4 years, with all biosafety regulations, the samples were studied by cultures medium, biochemical tests and antibiotic susceptibility by Kirby-Bauer's method testing penicillin G, vancomycin, ampicillin, oxacillin, amoxicillin-clavulanate, chloramphenicol and tetracycline.

**Results:** The research reports prevalence of 58% for methicillin and vancomycin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), 16% of *Haemophilus influenzae* sensitive to ampicillin and chloramphenicol, 16% of Coagulase-negative *Staphylococcus* sensitive to Vancomycin and Methicillin sensitive, as well as 10% of Gram-positive organisms non-respiratory colonizing reported.

**Conclusions:** In the population studied, the highest prevalence of respiratory colonization is attributed to MSSA, emphasizing its broad environmental distribution, its presence as a normal biota and the possible immunological susceptibility of the subject, which facilitates their invasion; Null results of *Streptococcus pneumoniae*, contradict the high rate of morbidity and mortality, previously referenced and lead us to say that the environment plays an important role in biota responsible of colonization. Being that nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates in individuals without clinical manifestation of infection, correlates with the effectiveness of the Hib prophylactic vaccine in children immunized showing that these strains can colonize without a harmful infection.

**Keywords:** Infection, respiratory system, child, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

## Introducción

En la población infantil, las infecciones de las vías respiratorias, constituyen una de las principales causas de consulta en urgencias por el componente agudo que las acompaña en la mayoría de los casos. El inicio de la socialización de los niños, aumenta su exposición a agentes infecciosos y con ello la probabilidad de contagio, los eventos gripales clásicos de congestión nasal, rinorrea y fiebre son los más frecuentes y predominan en menores de 5 años (1,2).

Características fisiológicas del niño como la hipogammaglobulinemia transitoria del lactante, la ausencia de mecanismos reflejos presentes en el adulto como el estornudo y la tos, impiden la eliminación de gran cantidad de secreciones y permiten que los microorganismos se depositen en la nasofaringe, facilitan la aparición de infecciones respiratorias. En estas edades, el sistema inmunológico se encuentra en constante desarrollo, por lo que la respuesta específica hacia antígenos como los lipopolisacáridos (LPS) y los peptidoglucanos de membrana, presentes en cada microorganismo, no siempre se da de forma rápida y eficaz, permitiendo la infiltración de los agentes colonizadores; además, se deben tomar en cuenta factores como la nutrición, pues deficiencias en esta, debilita las defensas, disminuye la producción de leucocitos, citoquinas y la capacidad fagocitaria (2-6).

En los dos primeros años de vida, se alcanza la respuesta inmune con capacidad de memoria, contra antígenos

como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B, pero se da ausencia de inmunidad ante otros microorganismos patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Aun cuando la mayoría de las infecciones son de etiología viral, estas se pueden sobreinfectar por agentes bacterianos, que junto con la rápida respuesta inflamatoria del tejido afectado, va a facilitar la aparición de afecciones respiratorias como faringitis, laringitis, laringotraqueobronquitis, sinusitis, otitis y epiglotitis, que en su mayoría son de desarrollo agudo y de manejo sintomático (4,6-8).

Este estudio fue planteado con el fin identificar los agentes bacterianos colonizadores más frecuentes en las afecciones de vías respiratorias altas recurrentes, en una población infantil específica entre 3 y 4 años del Jardín del Bienestar Familiar del HOMIC que comparte el mismo entorno durante un gran periodo de tiempo al día.

## Materiales y Métodos

Estudio descriptivo de corte longitudinal con muestreo probabilístico estratificado de validez local, en la población infantil entre 3 y 4 años, perteneciente al Jardín del Bienestar Familiar del Hospital Militar Central (HOMIC), quienes se encuentran expuestos a factores de riesgo en común para adquirir infecciones transmitidas por aerosoles, tales como el hacinamiento, condiciones medioambientales: clima e higiene del entorno; que adicionados a los factores individuales: estado nutricional y respuesta inmunitaria; hacen que al enfrentarse el individuo a

estos primeros patógenos, su defensa sea más lenta y poco efectiva; inicialmente, puede permitir la invasión de flora colonizadora, y con la respuesta inmune por reconocimiento antigénico y elevación de la respuesta inflamatoria, se fortalece la sintomatología presentada; y representa posibles desencadenantes de infecciones de las vías respiratorias altas que llegan a convertirse en infecciones de vías respiratorias bajas (1,2,4).

Se tomaron las listas de los integrantes de los grados preescolar 1 y preescolar 2, para un total poblacional de 38 niños, se establecen como criterios de inclusión: edad, eventos gripales frecuentes (más de 7-10 por año) o recientes (último mes) y haber asistido durante al menos un mes a la institución; como criterios de exclusión: el no cumplimiento de los criterios de inclusión y la deficiencia en el diligenciamiento del consentimiento informado. La muestra final constó de 18 participantes, 5 niñas y 13 niños, y aleatoriamente se formaron dos grupos para la toma de muestra.

Para la identificación de los posibles microorganismos colonizadores en vías respiratorias altas, se toma muestra de hisopado nasal en el periodo fuera del pico epidemiológico, el 11 de febrero (semana 7) y el 3 de marzo (semana 10) según el Boletín Epidemiológico del Instituto de Salud Colombiano, semanas en las que también se reportó un alto número de muertes por Infección Respiratoria Aguda (IRA) en menores de 5 años. Para la realización del hisopado nasal, se tiene como precauciones, evitar limpieza inmediatamente anterior de la cavidad nasal y el uso de gotas; el personal, que toma la muestra, debe llevar guantes, tapabocas y gorro como medidas de bioseguridad; y el área de trabajo debe estar debidamente aislada con el uso de mecheros, para evitar contaminación de la muestra (9-12).

En un entorno esterilizado con la ayuda de mecheros de alcohol, se acomoda al individuo de modo que la cabeza esté reclinada hacia atrás y permita la visualización de la cavidad nasal, con una mano se fija la cabeza, mientras con la otra se toma un hisopo estéril, se introduce en la fosa nasal sin rozar las paredes aproximadamente un centímetro, se rota y retira suavemente. Manteniendo el ambiente aséptico, se hace siembra directa en Agar Chocolate, un medio enriquecido diferencial y se rotula con los datos del sujeto, el origen de la muestra y la fecha de toma. Se transporta de inmediato por medio de una nevera portátil, se incuba por 24h a 37°C, periodo tras el cual se evalúa la capacidad hemolítica del microorganismo cultivado y se realiza un extendido en placa para tinción Gram con la ayuda de un asa redonda esterilizada, para definir morfología y positividad de la tinción. De acuerdo a los resultados se realizan pruebas bioquímicas para especificar el agente y un antibiograma para identificar la susceptibilidad a los fármacos más comúnmente usados en la práctica

clínica, por el método de Kirby-Bauer empleando en este estudio: Penicilina G, Vancomicina, Ampicilina, Oxacilina, Amoxicilina-Clavulanato, Cloranfenicol y Tetraciclina (Fig. 1) (9,12-16).

El procesamiento de las muestras se realiza en alrededor de una semana en cada uno de los periodos señalados, y por medio de una tabla se registran los resultados obtenidos por cada muestra (Tabla 1), señalando que en algunos casos, se logró aislar más de un microorganismo; analizando los hallazgos de acuerdo al algoritmo planteado desde un inicio (Fig. 1), se agrupan de acuerdo a la incidencia del agente etiológico y se ordenan jerárquicamente para definir la frecuencia de la biota causante de colonización y/o infección de las vías respiratorias altas (Tabla 2).

## Resultados

Como se mencionó anteriormente, la muestra final constó de 18 participantes, 5 niñas y 13 niños entre los 3 y 4 años, de los cuales un 72% mostraba síntomas de infección respiratoria, semejante a un cuadro gripal, y tan solo un 28% se encontraba asintomático; y se establecieron dos fechas para toma de muestra en relación al informe del Boletín Epidemiológico del Instituto de Salud Colombiano (2,9).

En un total de 18 muestras de hisopado nasal, se obtuvo en su mayoría una colonia por sembrado, sin embargo de la muestra del sujeto 15 se lograron aislar dos tipos de colonias. Los principales microorganismos identificados fueron: *Staphylococcus aureus* en 11 muestras, seis de preescolares de 3 años y en cinco de 4 años, *Haemophilus influenzae* aislado de 3 muestras, de un menor de 3 años y en dos de 4 años y *Staphylococcus coagulasa* negativos de 3 muestras, en dos niños de 3 años y una niña de 4 años (Tabla 1) (Fig. 2).

En dos muestras se encontraron bacilos gram positivos, pero al no ser identificados claramente y no asociarse al objetivo de la investigación, así como posible contaminación, no se reportan gráficamente; adicionalmente de acuerdo a la literatura se buscó la posible presencia de *Streptococcus pneumoniae*, pero de las muestras procesadas ninguna reveló su crecimiento.

Los resultados de esta investigación arrojan una incidencia del 58% para *S. aureus*, 16% para *Staphylococcus coagulasa* negativos, 16% de *H. influenzae*, 10% de otros microorganismos y 0% en el caso de *S. pneumoniae* (Tabla 2) (Fig 3).

## Discusión

En la comunidad infantil las infecciones del componente respiratorio juegan un papel importante en la morbilidad mundial según la OPS y la OMS, en



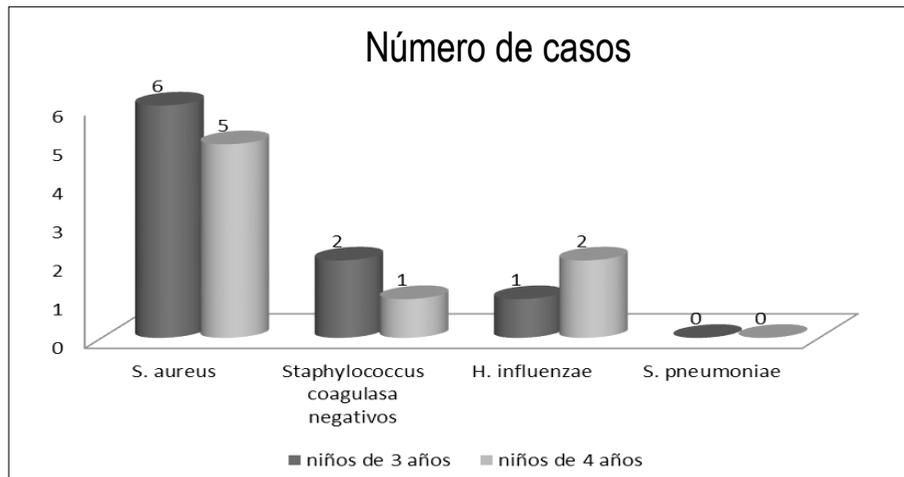


Figura 2. Número de casos por microorganismo.

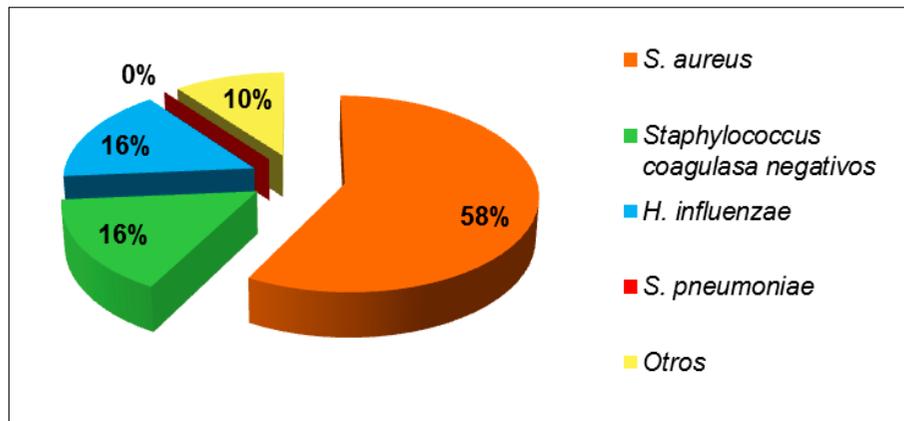


Figura 3. Incidencia de microorganismos.

Tabla 2. Incidencia de microorganismos.

| Microorganismo                     | Casos     | Incidencia  |
|------------------------------------|-----------|-------------|
| S. aureus                          | 11        | 58%         |
| Staphylococcus coagulasa negativos | 3         | 16%         |
| H. influenzae                      | 3         | 16%         |
| S. pneumoniae                      | 0         | 0%          |
| Otros                              | 2         | 10%         |
| <b>TOTAL</b>                       | <b>19</b> | <b>100%</b> |

cocos, el 78,5% corresponden a *Staphylococcus aureus* sensible a Metilicina y Vancomicina, y el 21,5% restante a *Staphylococcus coagulasa negativos* sensibles a Vancomicina y Oxacilina, el 100% de los cocobacilos gram negativos correspondió a *Haemophilus influenzae* y los bacilos gram positivos no fueron tipificados (24).

Es importante resaltar la ausencia de *S. pneumoniae* en nuestras muestras, y la mayor exposición a *S. aureus* como agente bacteriano responsable de la coinfección en las vías respiratorias altas; a diferencia de lo demostrado el estudio de Naidí Lozano y colaboradores en 2002, quien registro una incidencia de 20,4% para *S. pneumoniae*, 13,1% para *H. influenzae* no tipificable y 8,1% *Moraxella catarrhalis* en 85 niños de un centro infantil de México observándose allí tasas altas de colonización para *S. pneumoniae* en niños menores de 18 meses; comparando los dos estudios, el tamaño de la muestra de esta investigación, no nos permite concluir, si en nuestra población, la colonización es mayormente dada por *S. aureus* que por *S. pneumoniae* (1,3,18,24-26).

Así mismo, teniendo en cuenta la diferencia demográfica, se debe tomar en cuenta que en nuestro entorno, existen condiciones higiénicas y ambientales, que facilitan la diseminación de los microorganismos, como el

contacto frecuente entre los preescolares colonizados y los inmunológicamente susceptibles, transmisión por aerosoles o fuentes contaminadas (juguetes, útiles escolares), además del tiempo de exposición, que en este caso corresponde a 7 horas al día de lunes a viernes en el mismo establecimiento.

La identificación temprana de los signos y síntomas en las infecciones de vías respiratorias superiores, es una de las primeras medidas, y tal vez la más eficaz para evitar el contagio y propagación de la infección, junto con la identificación y manejo oportuno de los factores de riesgo modificables (1,27-29).

En cuanto a los resultados de la susceptibilidad antibiótica, el *S. aureus* encontrado, muestra 100% de resistencia a Penicilina G, siendo consecuencia de mecanismos propios del microorganismo como la secreción de  $\beta$ -lactamasas (penicilinas estafilocócica) que disminuye las concentraciones del fármaco efectivo, y la modificación de las proteínas de unión a penicilina (PBPs) que alteran la correcta unión al sitio diana; mecanismos adquiridos como la resistencia transmitida por plásmidos y la adaptación por transformación génica, que puede verse favorecida en los casos de automedicación (30-32).

Sin embargo se establece que son cepas sensibles a meticilina (SAMS), gracias al 100% de sensibilidad a la oxacilina tal como determinó Ibis Trinidad y colaboradores, al evaluar la sensibilidad a fármacos antimicrobianos por el método de Kirby-Bauer, tomando muestras de portadores nasales de cepas de MRAS, entre niños sanos en la comunidad y hospitalizados (30,32,33).

Aunque el método correcto para determinar la sensibilidad a la Vancomicina sea el E-test de manera *in vitro*, nuestros resultados de susceptibilidad para ésta, nos permite disponer como opción terapéutica el uso de Vancomicina u Oxacilina en caso necesario en el manejo de infecciones respiratorias por *S. aureus*.

En cuanto a las cepas de *Staphylococcus coagulans* negativos, presentan la misma respuesta de sensibilidad antibiótica que el *S. aureus* aislado, y su hallazgo en este tipo de muestras, se da en parte por ser biota normal de la cavidad nasal como el caso de *Staphylococcus epidermidis* (3,10,32).

Las cepas de *H. influenzae* mostraron sensibilidad a Ampicilina y Cloranfenicol, semejante a lo demostrado en el trabajo de B. Orden y cols, donde evalúan la sensibilidad antibiótica de 1370 cepas de *Haemophilus spp*, evidenciando que más del 90% de las cepas de *H. influenzae* fueron sensibles a Amoxicilina-clavulanato, Cefuroxima, Cloranfenicol, Tetraciclina y Rifampicina (34).

Considerando los resultados de *H. influenzae* no tipificable, sabiendo que su infección, en especial por el tipo B, en niños pequeños conlleva un desenlace grave, tras cursar con meningitis, neumonía, celulitis, artritis séptica o epiglotitis, y que nuestras muestras fueron tomadas de sujetos con sintomatología clara de un leve resfriado o incluso asintomáticos; sirve de evidencia de la efectividad de la vacuna contra Hib, que de manera profiláctica evita la morbimortalidad por este agente (8,16,18,26,34).

En la población estudiada, la mayor prevalencia de colonización de vías aéreas, se atribuye a SAMS, resaltando su amplia distribución ambiental, su presencia como biota normal y la posible susceptibilidad inmunológica del sujeto, que facilita su invasión y siendo comparable con las estadísticas actuales, donde una tercera parte de la población se encuentra colonizada por éste agente; por otra parte se destaca la ausencia de *Streptococcus pneumoniae*, siendo inconcordante con los datos epidemiológicos referenciada previamente y nos lleva a pensar que el entorno juega un papel importante en biota responsable de colonización, sin embargo el tamaño de la muestra, no permite dar una conclusión acertada sobre esto.

Siendo *Haemophilus influenzae* no tipificable, un hallazgo en individuos sin manifestaciones clínicas propias de su infección, se correlaciona con la efectividad profiláctica de la vacuna Hib, mostrando que en menores inmunizados, estas cepas pueden colonizar mas no desarrollar una nociva infección.

## Agradecimientos

Para el desarrollo de este proyecto, fue indispensable la colaboración de las directivas del jardín del bienestar familiar del HOMIC en cabeza de la Señora Directora Elizabeth Quintero, el personal del laboratorio de microbiología de la Universidad Militar Nueva Granada: Ibeth Hernández y Pilar Pérez, junto a las docentes del área: Dr. Iván Alberto Méndez y Dra. Diana Patricia Pachón (tutor) y nuestros compañeros José Bradley Ballesteros Espinel, Natalia Andrea Mora Pérez, Sergio Alonso Rodríguez Díaz, a quienes agradecemos por contribuir al cumplimiento oportuno y exitoso de nuestros objetivos.

## Referencias

1. Nandí E, Espinosa L, Viñas L, Avila C. Infección respiratoria aguda en niños que acuden a un centro de desarrollo infantil. Salud Publica Mexico. 2002;44:201-6.
2. Álvarez M, Castro R, Abdo A, Orta D, Gómez M, Álvarez M. Infecciones respiratorias altas recurrentes. Algunas consideraciones. 2008:1-10.
3. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología medica. 6ªEd. España. Elsevier 2009. p. p. 179-463.

4. Ciria A, Caravia F, Álvarez M, Insua C, Osmin T, Massip J. Factores de riesgo para infecciones respiratorias altas recurrentes en niños preescolares. *Alergia Mexico*. 2012;59:113–22.
5. López V. Manual de Enfermedades Respiratorias Prevención, diagnóstico y tratamiento. 2012:7–110.
6. Policlínica Miramar. Infecciones de las vías respiratorias superiores. 2006:1–3.
7. Sangrador C, Sánchez M, Martín B. Relación entre la asistencia a guarderías y enfermedad infecciosa aguda en la infancia. Una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:113–29.
8. Subsecretaría de Salud Pública Sanitaria. Circular de vigilancia epidemiológica de enfermedades invasivas Por *haemophilus influenzae* tipo b (hib). 2008:1–10.
9. Salud I nacional de. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana 15. 2013. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletín-epidemiológico/Boletín Epidemiológico/2013 Boletín epidemiológico Semana 15.pdf](http://www.ins.gov.co/boletín-epidemiológico/Boletín%20Epidemiológico/2013%20Boletín%20epidemiológico%20Semana%2015.pdf)
10. Clínica Universidad de Navarra. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio superior. 2011. Available from: <http://www.cun.es/area-salud/pruebas-diagnosticas/diagnostico-microbiologico-infecciones-tracto-respiratorio-superior>
11. Ramos M, Catena A. Normas para la elaboración y revisión de artículos originales experimentales en Ciencias del Comportamiento. *Int J Clin Heal Psychol*. 2004;4:173–89.
12. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá DC. Manual para la toma de muestras para el análisis microbiológico. 2008. Available from: [http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo IIIH/Manual Toma Muestras.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20IIIH/Manual%20Toma%20Muestras.pdf)
13. Braun S. Estudio microbiológico del tracto respiratorio superior. *Rev Chil Infect*. 2003;20(3):193–8.
14. Koneman, Elmer; Allen S. Microbiological diagnosis. 2008.
15. Gustavo A. Díaz M. Fundamentos y técnicas de análisis microbiológico. Antibiograma pruebas susceptibilidad Antimicrob. p. 1–6.
16. Perilla M, Dowell S. Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad. 2004. p. 7–30 49–67.
17. Guevara J, Aróstegui R, Agurto W, Sobrevilla I, Valencia E, Silva N. Susceptibilidad a antimicrobianos de patógenos respiratorios en niños provenientes de la comunidad. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. 2004;65(1):14–8.
18. Muhammad U, Shah M, Mahmood J, Usman F, Kaleem A. Gram negative organisms in community acquired respiratory tract infections. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;3:8–11.
19. Klara M. Infections in paediatrics: old and new diseases. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:1–10.
20. Ankur R, Vineet S; Sonu K. Upper respiratory tract infections: an overview. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2013;5(3):1–3.
21. Redacción Bogotá. Alerta médica por enfermedad respiratoria aguda en Bogotá. *El Tiempo*. Bogotá; 2013 Dec 12; Available from: [http://www.eltiempo.com/colombia/bogota/ARTICULO-WEB-NEW\\_NOTA\\_INTERIOR-13282740.html](http://www.eltiempo.com/colombia/bogota/ARTICULO-WEB-NEW_NOTA_INTERIOR-13282740.html)
22. Grisales V, Castrillón J, Paredes E, Ramírez J, Sanint J, Toro I, et al. Prevalencia de enfermedades respiratorias agudas en menores de 5 años hospitalizados en las clínicas de una entidad de Primer nivel, Manizales Años 2004-2006. *Archivos de Medicina*. 2009;9:58–68.
23. OPS/OMS. Unidad de Atención de Enfermedad UAERAC/UAIRAC Respiratoria Aguda Comunitaria Manual para Agentes Comunitarios Voluntarios de Salud. Da Vinci Editores & CIA S en C. Bogotá, D.C. 2012
24. ÁLVAREZ M. Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas. *Actividad Científica. Avances Farmacológicos*. 29(6).
25. Arístegui, J. Del Castillo, E. et al. Infección de vías respiratorias superiores. Protocolos clínicos Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Haemophilus Influenzae type b. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L, eds. 11th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2009
27. Ministerio de Salud, Recomendaciones para la vigilancia, prevención y atención de las Infecciones Respiratorias Agudas en Argentina. Actualización Marzo de 2014. 2014 p. 1–31.
28. Rivas E, Barrios S, Dorner A, Osorio X. Fuentes de contaminación intradomiciliaria y enfermedad respiratoria en jardines infantiles y salas cunas de Temuco y Padre Las Casas, Chile. *Rev. méd. Chile*. 2008;136(6): 767-774.
29. Pérez M, Fundora H, Notario M, Rabaza J, Hernández M, Rodríguez A. Factores de riesgo inmunopidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Cubana Pediatr*. 2011;83(3):225-235.
30. Hernández I, Toraño G, Bonet M, González I. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2003;55:153–61.
31. Castellanos J, Ramírez N, Márquez G. Características de la automedicación en pacientes ingresados en un servicio de urgencias. 1–13.
32. Ranero A. Staphylococcus aureus: De la genómica a la clínica. *Rev. Enfermedades Infecc. en Pediatría*. 2011;XXIV(95):91–94.
33. Roca D. Staphylococcus aureus resistente a meticilina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares. *An Fac med*. 2013;74:57–62.
34. Orden B, Martínez R, Millán R. Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus spp.* en el Área 6 de la Comunidad de Madrid (2000-2004). *Rev Esp Quimioter*. 2005;18(2):173–178.

## EVIDENCIA DE COLIFORMES Y OTROS PATÓGENOS EN EL AGUA BENDITA DE SEIS IGLESIAS CATÓLICAS EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, 2014

ALEXA BEDOYA RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, YAZMIN NATALIA CONTRERAS GAMBOA<sup>1</sup>, CARLOS ANDRÉS RÍOS DUSSAN<sup>1</sup>, PAULA ANDREA ROMERO MUÑOZ<sup>1</sup>, MÉLIDA ANDREA SOTELO PERILLA<sup>1</sup>, MÓNICA ALEJANDRA SUAREZ MARTÍNEZ<sup>1</sup>, IVÁN ALBERTO MÉNDEZ<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción y Objetivos:** Colombia es fundamentalmente un país católico, si bien la libertad de culto está establecida en la constitución política. Es usual el hecho de asistir a la eucaristía y durante esta hacer uso del agua bendita de las piletas ubicadas dentro de las iglesias. Sin embargo, tanto el agua como el sedimento podrían ser una importante fuente de bacterias patógenas. Este trabajo pretende identificar la presencia de bacterias enteropatógenas en el agua bendita de las pilas de seis iglesias de la ciudad de Bogotá durante el primer trimestre del año 2014.

**Materiales y Métodos:** Se recolectaron un total de 24 muestras de piletas de agua bendita de 6 iglesias para el aislamiento e identificación de las bacterias se realizó biotipificación y se evaluó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana mediante la técnica de Kirby-Bauer.

**Resultados:** Se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* (26,3%) y *E. coli* (21%) con la mayor prevalencia tanto en el agua como en el sedimento de las piletas; dentro de los gram positivos se identificaron *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (15,7%), *Staphylococcus coagulans* negativo (5,2%). En gram negativos la mayoría de los aislamientos mostró sensibilidad a la amikacina, cefotaxime y ciprofloxacina, mientras dos cepas de *P. aeruginosa* (50%) y dos de *E. coli* (50%) se mostraron resistentes al cefotaxime. El 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son meticilino sensibles.

**Conclusiones:** El hallazgo de microorganismos enteropatógenos y oportunistas en muestras de agua bendita tomadas en distintas iglesias en la ciudad de Bogotá, indica un alto riesgo para la adquisición de estos microorganismos en la población que acude a estos lugares.

**Palabras Clave:** Coliformes, susceptibilidad, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

## EVIDENCE OF COLIFORMS AND OTHER PATHOGENS IN HOLY WATER IN SIX CATHOLIC CHURCHES AT BOGOTÁ, COLOMBIA, 2014

### Abstract

**Introduction and Objectives:** Colombia is a Catholic country in their beliefs and practices especially in rural areas. It is very common during the Eucharist, the use of holy water from the fonts inside the churches. However both water and sediment are probably wide source of pathogenic bacteria. The aim of this work is to identify the presence of pathogenic bacteria in holy water from the fonts of 6 churches of Bogota city during the first trimester of 2014.

<sup>1</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina, V semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> MSc, Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Mélida Sotelo Perilla, u0401488@unimilitar.edu.co.

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

**Materials and Methods:** 24 samples of Holy water from 6 churches were collected; isolation and characterization of bacteria was performed by biotyping and antimicrobial susceptibility profile was assessed using the Kirby-Bauer technique.

**Results:** *P. aeruginosa* (26.3%) and *E. coli* (21%) were the most prevalent in both water and sediment; within Gram positive, the non-meticilin resistant *Staphylococcus aureus* (15,7%) and coagulase-negative *Staphylococcus* (5.2%) were found. In relation to Gram negative susceptibility tests, most of them show amikacine, cefotaxim, and ciprofloxacin sensitivity; while two strains from *P. aeruginosa* (50%) and two from *E. coli* (50%), showed resistance to cefotaxim; 100% of *S. aureus* are sensible to meticolin.

**Conclusions:** Enteropathogen and opportunist microorganisms findings in holy water samples from different churches in Bogotá city, indicates a high risk for the acquisition of these microorganism in the population who attend to those places.

**Keywords:** Coliforms, susceptibility, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*

## Introducción

La contaminación de fuentes de agua es vista como una gran amenaza alrededor de todo el mundo, ya que agentes químicos o biológicos pueden propagarse a lo largo de grandes sistemas de distribución generando enfermedad e incluso muerte en los consumidores (1-4).

La OMS ha destacado la relación entre las grandes epidemias y la contaminación del agua, más que todo cuando se convierte en un vehículo de transmisión de numerosos microorganismos, principalmente bacterias de origen intestinal (1). Según la OMS, no debe presentarse ninguna forma coliforme en 100 ml de agua potable (5).

Desde la época de la conquista española, Colombia se ha establecido como un país católico en sus creencias y prácticas religiosas sobre todo en zonas rurales. En esta población es muy usual la asistencia masiva a la eucaristía, y a las ceremonias hechas en la semana santa, donde en muchas ocasiones el sacerdote bendice los elementos que los asistentes llevan, como el agua y/o objetos con significado simbólico. Otra creencia común que lleva a las personas a consumir el “agua bendita” es que todas las dolencias y la “mala suerte” desaparecerán.

En el proceso de convertir el agua normal en “agua bendita”, las personas encargadas le añaden a esta, sustancias solidas como pedazos de vela o de metal, con la creencia de que aumentaran el poder curativo del agua. Inmediatamente, el agua es almacenada sin una protección adecuada en piletas de agua que se encuentran dentro del templo, haciendo que las personas que consumen esta agua se expongan a un riesgo para la salud. Se ha encontrado que en los adultos mayores, es muy habitual la creencia de que ser rociado con agua bendita, ayudara a curar mucho más rápido las

heridas; sin embargo, este evento puede ser un gran problema ya que esto facilitaría una posible infección, al no conocer exactamente la fuente de este elemento, ni su manejo (6).

En la actualidad, la identificación de los coliformes es indicativo de la contaminación del agua y de alimentos, *Escherichia coli* es un patógeno frecuentemente encontrado al igual que *Salmonella spp.*, (7). También es posible encontrar patógenos oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa* en personas inmunocomprometidas, quemados y politraumatizados (8).

Estos microorganismos tienen capacidad de sobrevivir tanto en el suelo como en el sedimento, son resistentes a los tratamientos habituales de potabilidad del agua, como la desinfección con cloro. De igual manera el inadecuado manejo del agua previo a su consumo como el no hervirla, hacen posible que el pH aumente y la concentración de O<sub>2</sub> disuelto disminuya, condiciones que favorecen el crecimiento de algunos microorganismos previamente mencionados (9,10).

El presente proyecto pretende identificar bacterias y su perfil de susceptibilidad antibiótica en el agua bendita de las pilas de seis iglesias católicas más visitadas de la ciudad de Bogotá durante el primer semestre del año 2014.

## Materiales y Métodos

### Tipo de estudio

Descriptivo, observacional

### Población y muestra

Se obtuvieron 24 muestras de sedimento y del agua de 6 iglesias de Bogotá de las localidades de Usaquén, Candelaria y Teusaquillo.

## Instrumentos y procedimientos

Para la recolección de las muestras de sedimento se realizó el respectivo hisopado y transporte en medio Clary Blair, se preservaron por 24 horas a temperatura ambiente, baja humedad y poca luz; posteriormente para el aislamiento de las bacterias se sembró en Agar Sangre (AS) y Agar McConkey (MCK). Para las muestras de agua se realizó recolección en recipientes plásticos mediante la técnica de inmersión, manteniendo las condiciones ambientales iniciales; finalmente se realizó siembra de 1 ml en AS y MCK. Todas las pruebas se incubaron a 36.5°C por 24 horas.

Se observaron las características macroscópicas de las colonias en los medios de cultivo y se realizó la tinción de Gram para confirmar morfología microscópica. Para los bacilos gram negativos se realizaron pruebas IMVIC (TSI, citrato, SIM, urea, MRVP) y en el caso de los cocos Gram positivos, prueba de catalasa, coagulasa, siembra en Agar bilis esculinao Agar salado manitol.

Para la prueba de susceptibilidad a antibióticos se utilizó siembra en Agar Müeller Hinton por técnica de difusión en discos, utilizando amikacina, cefotaxime y Ciprofloxacina para los bacilos gram negativos, y oxacilina y Cefoxitina para los cocos gram positivos.

### Criterios de inclusión:

- Iglesias católicas de Bogotá.
- Pileta de la respectiva iglesia.

### Criterios de exclusión

- Las iglesias que no posean pileta de agua bendita

## Resultados

Se analizaron y procesaron 24 muestras provenientes de 6 iglesias diferentes de la ciudad de Bogotá D.C., cinco no presentaron crecimiento durante la primera siembra, en las 19 restantes se aislaron microorganismos gram positivos (26,4%) como gram negativos (73,6%) (Tabla 1).

Los resultados obtenidos de las pruebas de antibiograma, se relacionan en la tabla 2 y tabla 3; para estas se utilizaron los antibióticos ciprofloxacina, cefotaxime y amikacina para los bacilos gram negativos, y oxacilina y cefoxitina para *S. aureus*; para *S. epidermidis* y *B. cereus* no se realizó antibiograma.

## Discusión

A pesar de las medidas para el control de agua potable, es alta la incidencia de microorganismos enteropatógenos y coliformes en 100 ml de agua, un criterio sugesti-

Tabla 1. Microorganismos aislados

| Microorganismos                          |      |
|--|------|
| <b>Bacilos Gram negativos</b>            | 73,6 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=5)      | 26,3 |
| <i>Escherichia coli</i> (n=4)            | 21   |
| <i>Enterobacter</i> spp (n= 2)           | 10,5 |
| <i>Klebsiella</i> spp (n= 1)             | 5,2  |
| <i>Salmonella</i> spp (n= 1)             | 5,2  |
| <i>Shigella</i> spp (n= 1)               | 5,2  |
| <b>Cocos gram positivos</b>              | 21   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (n= 3)      | 15,7 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n= 1) | 5,2  |
| <b>Bacilos gram positivos</b>            | 5,2  |
| <i>Bacillus cereus</i> (n= 1)            | 5,2  |

Tabla 2. Antibiograma bacilos Gram negativos

| Microorganismo                  | AMK(%) |    |   | CFX(%) |    |    | CIP(%) |    |     |
|---------------------------------|--------|----|---|--------|----|----|--------|----|-----|
|                                 | S      | I  | R | S      | I  | R  | S      | I  | R   |
| <i>Enterobacter</i> spp.<br>n=2 | 100    |    |   | 100    |    |    | 100    |    |     |
| <i>E. coli</i> n=4              | 75     | 25 |   | 25     | 25 | 50 | 100    |    |     |
| <i>Pseudomonas</i> spp<br>n=5   | 80     | 20 |   | 60     |    | 40 | 80     | 20 |     |
| <i>Klebsiella</i> spp.<br>n= 1  | 100    |    |   | 100    |    |    | 100    |    |     |
| <i>Shigella</i> spp.<br>n=1     | 100    |    |   | 100    |    |    | 100    |    |     |
| <i>Salmonella</i> spp<br>n=1    | 100    |    |   | 100    |    |    |        |    | 100 |

AMK: amikacina, CFX: cefotaxime, CIP: ciprofloxacina, S: Sensible, I: Intermedio, R: Resistente

Tabla 3. Antibiograma *S. aureus*

| Antibiótico | No. Muestra |    |    |
|-------------|-------------|----|----|
|             | 4A          | 5A | 5C |
| Oxacilina   | S           | S  | S  |
| Cefoxitina  | S           | S  | S  |

S: sensible

vo de contaminación implantado por la OMS (5,8). En este trabajo se encontró una prevalencia significativa de 73,6% para bacilos gram negativos, dentro de los que se pueden destacar *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*, y una prevalencia de 26,4% para bacterias gram positivas como *S. aureus*.

En las muestras recogidas de agua los microorganismos más prevalentes, con un porcentaje de 20%, fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus*; mientras que en las muestras tomadas de sedimento se encontró una prevalencia de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* del 33.3% y *E. coli* del 22.2% (Tabla 4).

**Tabla 4.** Microorganismos según sitio de aislamiento

| Microorganismo                            | Aislados en agua | Aislados en sedimento |
|---|------------------|-----------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>n=5      | 20               | 33,3                  |
| <i>Escherichia coli</i><br>n=4            | 20               | 22,2                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>n=3       | 20               | 11,1                  |
| <i>Enterobacter</i> spp<br>n=2            | 10               | 11,1                  |
| <i>Klebsiella</i> spp<br>n=1              | 10               |                       |
| <i>Shigella</i> spp<br>n= 1               | 10               |                       |
| <i>Bacillus cereus</i><br>n=1             | 10               |                       |
| <i>Salmonella</i> spp<br>n=1              |                  | 11,1                  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i><br>n= 1 |                  | 11,1                  |

Los resultados hallados se asemejan a estudios previos realizados en distintas locaciones tanto nacionales como internacionales (11-16), llamando la atención que en nuestros resultados predominó *Pseudomonas aeruginosa* sobre *E. coli*, en el mismo sentido, cabe destacar que el 50% de las *Pseudomonas aeruginosa* aisladas mostraron resistencia al cefotaxime y a *E. coli* un 60%, en una de las muestras de *Salmonella* spp se evidenció resistencia a la ciprofloxacina.

Los hallazgos anteriores, llaman la atención en salud pública, pues los microorganismos aislados son potenciales inductores de enfermedad aguda y/o crónica debido a sus factores de virulencia (6,17,18).

Es importante resaltar el hallazgo de *Staphylococcus aureus* con una prevalencia de 15%, este es un microorganismo ubicuo que tiene una gran cantidad de factores de virulencia que le permiten causar infecciones en gran cantidad de tejidos (8,19). En las pruebas realizadas de susceptibilidad antibiótica para este microorganismo específico se encontró que todas las cepas aisladas eran sensibles a oxacilina y cefoxitina.

En conclusión, la elevada prevalencia de microorganismos enteropatógenos y oportunistas en muestras de agua bendita tomadas en distintas iglesias en la ciudad de Bogotá, muestra un alto riesgo de infección en la población que acude a estos lugares, debido a la patogenicidad de los microorganismos identificados que les permite crecer y sobrevivir en medios húmedos y ser fácilmente transferidos del ambiente al humano (7).

Se debería informar a la población expuesta sobre los riesgos que conlleva el contacto, el consumo y el manejo inadecuado del agua bendita y las posibles implicaciones que podrían tener en la salud, considerando

adicionalmente que los patógenos aislados muestran un significativo nivel de resistencia a algunos antibióticos (6, 13, 20).

## Agradecimientos

Al personal técnico del laboratorio de microbiología, señora Iveth Hernández, por su apoyo en la preparación de los insumos y elementos para el desarrollo del trabajo.

## Referencias

- Alarcón M, Beltrán M, Cárdenas M, Campos M. Recuento y determinación de viabilidad de *Giardia* spp. y *Cryptosporidium* spp. en aguas potables y residuales en la cuenca alta del río Bogotá. Biomédica. 2005;25:353-65.
- Ávila S, Estupiñán S. Calidad bacteriológica del agua de consumo humano de la zona urbana y rural del municipio de Guatavita, Cundinamarca, Colombia. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2011;50(2):163-68.
- Kumar S, Tripathi V, Garg S. Physicochemical and microbiological assessment of recreational and drinking waters. Environ Monit Assess. 2012;184(5):2691-8
- Deininger R, Lee J, Clark R. Rapid detection of bacteria in drinking water and water contamination case studies. Frontiers of Earth Science. 2011;5(4):378-89.
- Wiwanitkit V, Suwansakri J. Bacterial contamination of water use for holy water in Thailand. Journal of soul and water conservation. 2008;63(2).
- Porter K, Greaves I. Holy Spirit? An unusual case of *Pseudomonas* infection in a multiple injured patient. BMJ. 1992;305:1578.
- Burton G, Gunnison D, Lanzal G. Survival of Pathogenic Bacteria in Various Freshwater Sediments. Applied and environmental microbiology. 1987;53(4):633-638.
- Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología medica. 6ª Ed. España. Elsevier 2009. p. 179-463.
- Campos C, Cárdenas M, Guerrero A. Comportamiento de los indicadores de contaminación fecal en diferente tipo de aguas de la sabana de Bogotá (Colombia). Universitas Scientiarum. 2008;13(2):103-8.
- Rojas T, Montoya A, Moreno A, Mujica R, Vásquez Y. Formación de biopelículas y susceptibilidad antimicrobiana entre coliformes aislados en agua potable embotellada en Carabobo, Venezuela. Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 2012; 52(1).
- Pitkänen T. Review of *Campylobacter* spp. in drinking and environmental waters. Journal of Microbiological Methods. 2013;95:39-47.
- Romppe A, Servais P, Baudart J, De-Roubinc MR, Laurent P. Detection and enumeration of coliforms in drinking water: current methods and emerging approaches. Journal of Microbiological Methods. 2002;49:31-54.
- Rees J, Allen K. Holy water- a risk factor for hospital acquired infection. Journal of Hospital Infection. 1996;32:51-5.
- Detectan que 47 parroquias de provincia de Chimborazo tienen agua contaminada. Noticias Financieras. 2004

15. Moreno S, Alvarado M, Bermúdez A, Gutiérrez M. Análisis filogenético de las cepas de rotavirus y virus de la hepatitis A encontradas en agua de consumo en el municipio de Quibdó, Chocó. *Biomédica*. 2009;29(2):209-17.
16. Jurado V, Ortiz M, Gonzalez M, Hermosin B, Saiz C. Holy water fonts are reservoirs of pathogenic bacteria. *Environ Microbiol*. 2002;4(10):617-20.
17. Payment P, Richardson L, Siemiatycki J, Dewar R, Edwardes M, Franco E. A Randomized Trial to Evaluate the Risk of Gastrointestinal Disease due to Consumption of Drinking Water Meeting Current Microbiological Standards. *American Journal of Public Health*. 1991;81(6):703-8.
18. Caterina L, Bonadonna L, Briancesco R, Grohmann E, Toze S, Tandoi V. *Salmonella* in surface and drinking water: Occurrence and water-mediated transmission. *Food Research International*. 2012;45(2):587-602.
19. Tang Y, Stratton C. *Staphylococcus aureus*: An old pathogen with new weapons. *Clin Lab Med*. 2010;30:179-208.
20. Dublin D. Holy water not always a blessing. *BMJ*. 2001;322:190.

## AISLAMIENTO DE BACTERIAS EN LOS GRIFOS Y BEBEDEROS DE AGUA POTABLE EN FACULTAD DE MEDICINA, HOSPITAL DE CUARTO NIVEL Y GUARDERIA INFANTIL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ Y SU RELEVANCIA MÉDICA EN LA POBLACIÓN

LISSETH AGUILAR<sup>1</sup>, DANIEL CONTENTO<sup>1</sup>, LIZETH GÓMEZ<sup>1</sup>, NEBAI GONZÁLEZ<sup>1</sup>, WILSON PACHÓN<sup>1</sup>, ZULMA PINTOR<sup>1</sup>, ANYELI SUÁREZ<sup>1</sup>. GERMÁN ÁNGEL<sup>2</sup>.

### Resumen

**Introducción:** La calidad del agua potable, puede verse afectada por la presencia de bacterias formadoras de *biofilm* en los grifos que comunican directamente al consumidor con los sistemas de distribución. La realización del estudio tiene como objetivo identificar y aislar bacterias presentes en las boquillas de los grifos de lavamanos y bebederos de agua potable, de una facultad de medicina, hospital de cuarto nivel y guardería infantil, determinando su asociación a la formación de *biofilms* y patologías asociadas en seres humanos.

**Materiales y Métodos:** Las muestras se procesaron en Agar Sangre y Agar Chocolate; pruebas bioquímicas: catalasa, coagulasa, INVIC; y medios selectivos como Vogel Johnson, Bilis Esculina, McConkey o EMB. Así mismo se utilizaron los sistemas de identificación multipuebas API<sup>®</sup>20 E y API<sup>®</sup>50 CH (Biomérieux).

**Resultados:** De 37 muestras recolectadas se identificaron cepas de: *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, y *Pseudomonas spp.* Siendo los microorganismos de mayor prevalencia *Staphylococcus aureus* (16.42%), seguido por *Micrococcus spp.*, (13.43%) y *Enterococcus spp.*, (11.29%).

**Conclusión:** Dentro de los microorganismos aislados de las muestras obtenidas se logró identificar *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, y *Micrococcus spp.*, como los más prevalentes y siendo los últimos, identificados exclusivamente en el hospital de cuarto nivel. Teniendo presente la naturaleza de los microorganismos aislados de las boquillas, se puede llegar a establecer una relación importante entre su presencia como factor de riesgo y la presentación de enfermedades, según sus características microbiológicas.

**Palabras Clave:** *Biofilms*, bacteria, grifos, hospital, guardería.

## ISOLATION OF BACTERIA IN THE TAPS AND WATER SOURCES IN A MED SCHOOL, FOURTH LEVEL HOSPITAL, PRESCHOOL OF BOGOTA CITY AND ITS HEALTH RELEVANCE IN THE POPULATION

### Abstract

**Introduction:** Quality of drinking water may be affected by the presence of biofilm-forming bacteria in taps that connect the consumer directly to complex water distribution systems. The study was made with the intention of identify and isolate bacteria in water taps of the faucets and water sources at a med school, fourth level hospital and preschool, determining its association with the formation of biofilms and its pathogenic potential in humans.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. <sup>2</sup>Docente de Infecciosas, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Daniel Contento [u0401451@unimilitar.edu.co](mailto:u0401451@unimilitar.edu.co), Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

**Materials and Methods:** Samples were processed in blood agar and chocolate agar; biochemical tests: catalase, coagulase, IMVIC; and selective medium as Vogel Johnson, Bile Esculin, McConkey or EMB. Also multitest systems of like API® 20 E and API® 50 CH (*Biomer-aux*) were used.

**Results:** From 37 samples collected were identified: *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, and *Pseudomonas spp.* Most prevalent microorganisms were: *Staphylococcus aureus* (16.42%), followed by *Micrococcus spp.*, (13.43%) and *Enterococcus spp.*, (11.29%).

**Conclusion:** Among the microorganisms isolated from the samples was achieved the identification of *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, and *Micrococcus spp.*, as the most prevalents and *Micrococcus spp.*, was exclusively isolated from the fourth level hospital. Knowing the nature of the microorganisms isolated from water taps, it can be established an important relation between its presence as a risk factor and the onset of disease, depending on their microbiological characteristics.

**Keywords:** Biofilms, bacteria, taps, hospital, preschool

## Introducción

El agua potable se distribuye a través de complicados sistemas de tuberías de abastecimiento con la capacidad de surtir las redes matrices de distribución de todas las zonas de la ciudad, hasta que mediante conexiones domiciliarias llega al grifo de los consumidores. Como los grifos son uno de los puntos extremos del sistema de distribución, las personas están mucho más expuestas al hacer uso diario de grandes cantidades de esta agua la cual según la OMS, no debe ocasionar ningún riesgo significativo para la salud cuando se usa o consume durante toda una vida (1,2). Sin embargo, la presencia de microorganismos en el agua potable y la formación de *biofilms* (biopelículas) en los sistemas de distribución o grifos domiciliarios, sanitarios y públicos producen la contaminación bacteriológica (3), siendo influyente para este proceso el pH, la temperatura y la disponibilidad de sustratos en dichas aguas. Una gran variedad de bacterias heterotróficas han sido aisladas en sistemas de distribución de aguas desinfectadas y no desinfectadas, como en las conexiones y los grifos (4).

Es por esto, que el presente trabajo tiene como objetivo aislar e identificar microorganismos bacterianos en las boquillas de los grifos de lavamanos y bebederos de agua potable, en muestras obtenidas de la facultad de Medicina, hospital de cuarto nivel de atención y su guardería, diferenciando entre patógenos y no patógenos. Así mismo, distinguir entre los microorganismos identificados en los grifos, los productores de *biofilm*, su relación con la capacidad de adherencia a las boquillas de estos y su asociación a diferentes patologías, determinando si existen diferencias entre las especies bacterianas aisladas de los grifos de sensores manos libres con las aisladas de los grifos sin sensor, cuyo uso varía en frecuencia y duración, para tener un conocimiento re-

lativo de la contaminación del agua y su relación con enfermedades relacionadas al uso e ingesta de la misma.

## Materiales y Métodos

**Sitio y tomas de muestras:** Se realizó un estudio descriptivo observacional en el que se incluyeron 37 muestras correspondientes a grifos y bebederos del hospital de cuarto nivel, su guardería y la facultad de Medicina, durante el periodo comprendido entre Febrero y Abril del 2014. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) grifos con mecanismos de activación manual y por sensor de movimiento de dichas instalaciones y b) grifos orientados al uso y consumo directo del público. Sin embargo, se excluyeron los grifos empleados en las actividades relacionadas con el aseo general de las instalaciones, así como las muestras en las cuales se obtuvieron microorganismos no bacterianos.

Las muestras se obtuvieron mediante la técnica de hisopado; algunas de estas fueron transportadas en Cary Blair y otras sembradas directamente en tioglicolato para su posterior incubación.

**Estudios microbiológicos:** Las muestras recolectadas se sembraron en medios de cultivo enriquecidos como Agar Sangre y Agar Chocolate; se realizó tinción Gram y pruebas bioquímicas como catalasa y coagulasa para gram positivos, junto con medios selectivos para la identificación de los microorganismos aislados como Vogel Johnson, Bilis Esculina para y McConkey, EMB (eosin methylene blue) e IMVIC (indole methyl red Voges-Proskauer citrate) (Pruebas Bioquímicas) para gram negativos.

Para aquellos microorganismos que no pudieron ser identificados por los métodos anteriormente mencionados se utilizaron los sistemas de identificación multiprue-

bas API ® 20E y API ® 50 CH para el reconocimiento de gram negativos y gram positivos respectivamente. Todos los cultivos realizados fueron incubados a 22°C.

Plan de análisis: Se tabularon los datos obtenidos en un formato Excel, según el patrón de trabajo estandarizado y empleado comúnmente para la identificación de diferentes microorganismos bacterianos de acuerdo a su pertinencia, para su posterior análisis según su prevalencia (Figura 1).

### Resultados

De un total de 37 muestras recolectadas se aislaron 62 colonias, 2 de las cuales estaban conformadas por hongos, que fueron excluidos porque los microorganismos fúngicos no estaban contemplados como base del estudio. De las 60 colonias bacterianas restantes disponibles, se identificaron 32 pertenecientes a bacterias gram positivas y 28 a gram negativas. Cabe resaltar que en solo 2 de las 37 muestras disponibles no hubo crecimiento alguno de

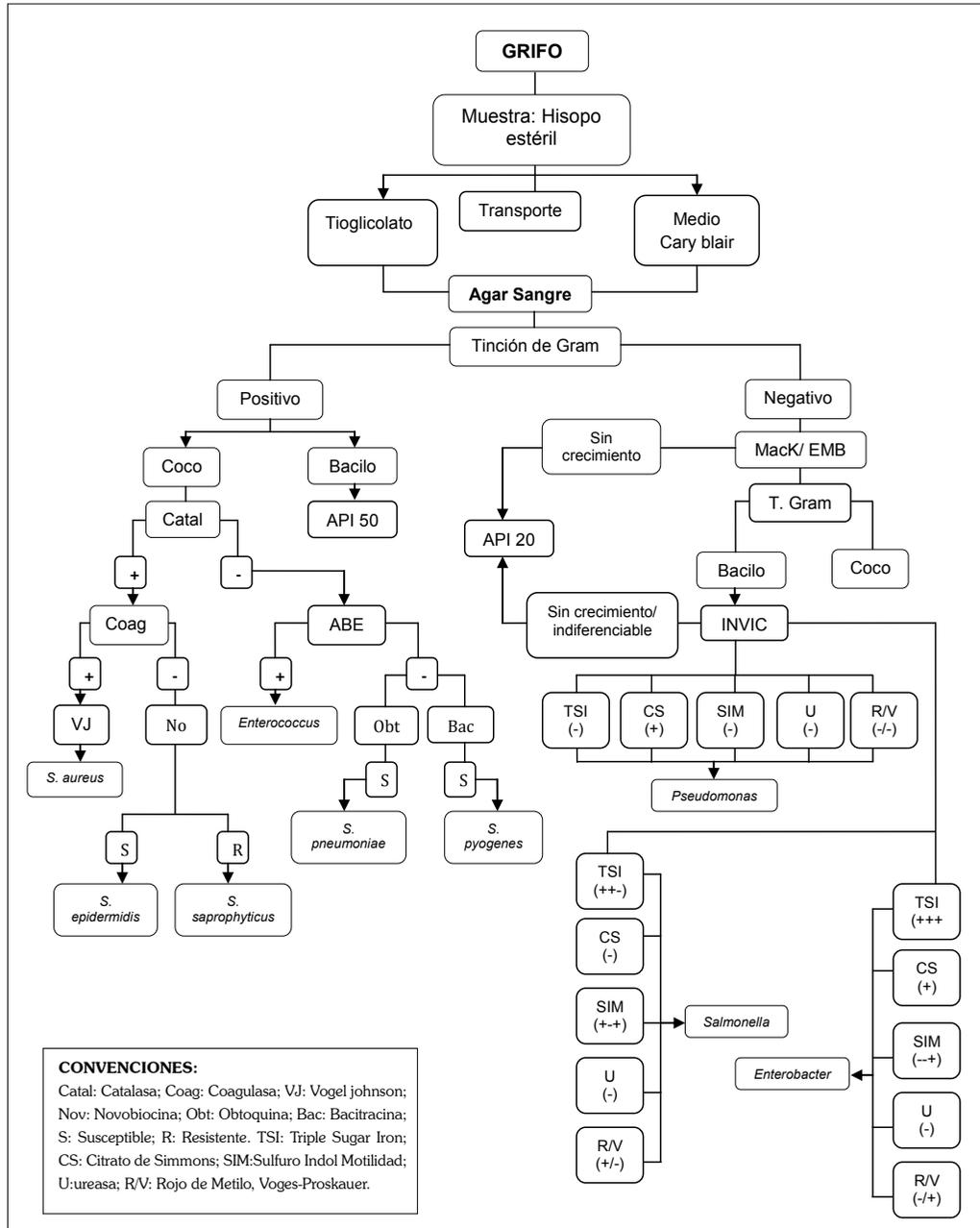


Figura 1. Protocolo de Identificación de Bacterias

microorganismos, una de estas muestras correspondía al hospital de cuarto nivel y otra a la facultad. La Tabla 1 muestra los resultados generales de las muestras.

En cuanto a las muestras tomadas en la facultad se encuentra que el microorganismo de mayor prevalencia es *Enterococcus spp.*, (16.6%), seguido por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.*, (13.3%) y *Staphylococcus epidermidis* (10%). La prevalencia del total de microorganismos aislados se encuentra en la Tabla 2.

En la guardería la mayor prevalencia fue dada por *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas spp.*, y *Enterobacter spp.*, con 16.67% cada una (Tabla 3).

**Tabla 1.** Datos generales de las muestras.

| Lugar                | No. Muestra | No. Colonias de Gram(+) | No. Colonias de Gram(-) | No. Colonias de Hongos | Muestra de grifos manuales | Muestra de grifos sensor | Sin crecimiento | Total colonias Bacterianas |
|----------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|
| Facultad Medicina    | 15          | 12                      | 16                      | 2                      | 12                         | 3                        | 1               | 28                         |
| Guardería            | 7           | 5                       | 7                       | --                     | 5                          | 2                        | --              | 12                         |
| Hospital de 4º nivel | 15          | 20                      | 5                       | --                     | 15                         | --                       | 1               | 25                         |
| <b>Total</b>         | <b>37</b>   | <b>32</b>               | <b>28</b>               | <b>2</b>               | <b>5</b>                   | <b>1</b>                 | <b>65</b>       |                            |

**Tabla 2.** Microorganismos hallados y su prevalencia en las muestras de la Facultad.

| Microorganismo                    | Prevalencia (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| <i>Enterococcus spp.</i>          | 16.6            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 13.3            |
| <i>Enterococcus spp.</i>          | 13.3            |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 10.0            |
| <i>Acinetobacter spp.</i>         | 10.0            |
| Hongos                            | 6.6             |
| <i>Klebsiella spp.</i>            | 6.6             |
| No identificable                  | 6.6             |
| <i>Escherichia coli</i>           | 3.3             |
| <i>Enterobacter spp.</i>          | 3.3             |
| <i>Shigella spp.</i>              | 3.3             |
| <i>Salmonella spp.</i>            | 3.3             |
| <b>Total</b>                      | <b>100.0</b>    |

**Tabla 3.** Microorganismos hallados y su prevalencia en las muestras tomadas en la Guardería.

| Microorganismo                    | Prevalencia (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| <i>Enterobacter spp.</i>          | 16.6            |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 16.6            |
| <i>Pseudomonas spp.</i>           | 16.6            |
| <i>Bacillus circulans</i> 1       | 8.3             |
| <i>Bacillus circulans</i> 2       | 8.3             |
| <i>Enterococcus spp.</i>          | 8.3             |
| <i>Eikenella spp.</i>             | 8.3             |
| <i>Yersinia spp.</i>              | 8.3             |
| No identificable                  | 8.3             |
| <b>Total</b>                      | <b>100.0</b>    |

Por otro lado, en el hospital la lista está encabezada por *Micrococcus spp* con una prevalencia del 36%, seguido por *Staphylococcus aureus* con 28% del total de la muestra y *Streptococcus pneumoniae* y *Enterobacter spp.*, con 8% cada uno. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Microorganismos hallados y su prevalencia en las muestras tomadas en el Hospital de cuarto nivel.

| Microorganismo                                    | Prevalencia (%) |
|---|-----------------|
| <i>Micrococcus spp.</i>                           | 36.0            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | 28.0            |
| <i>Enterobacter spp.</i>                          | 8.0             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   | 8.0             |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                     | 4.0             |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                           | 4.0             |
| <i>Enterococcus spp.</i>                          | 4.0             |
| <i>Myroides spp. /Chyseeobacterium Indolgenes</i> | 4.0             |
| <b>No identificable</b>                           | <b>4.0</b>      |

A nivel general la mayor prevalencia estuvo dada por *Staphylococcus aureus* siendo esta del 16.4%, seguido por *Micrococcus spp.*, con 13.4%, y *Enterococcus spp.*, con 11.2%. Otros microorganismos hallados en una menor proporción que los ya mencionados fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter spp.*, que junto con *Pseudomonas spp.*, presentaron una prevalencia total del 10.4%. La Tabla 5 resume los resultados de la investigación, mostrando los microorganismos aislados y su prevalencia total.

Es importante mencionar que un 6.45% de las muestras no fueron identificables mediante los protocolos propuestos para la investigación.

**Tabla 5.** Microorganismos hallados y su prevalencia entre las muestras de la Facultad, Guardería, Hospital y su prevalencia general en el total de las muestras.

| Microorganismo                          | Prevalencia Facultad de medicina % | Prevalencia Guardería % | Prevalencia Hospital de cuarto nivel % | Prevalencia Total % |
|---|------------------------------------|-------------------------|--|---------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 13.3                               | --                      | 28.0                                   | 16.4                |
| <i>Micrococcus spp.</i>                 | --                                 | --                      | 36.0                                   | 13.4                |
| <i>Enterococcus spp.</i>                | 16.6                               | 8.3                     | 4.0                                    | 10.4                |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                 | 13.3                               | 13.6                    | 4.0                                    | 10.4                |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>       | 10.0                               | 16.6                    | --                                     | 7.4                 |
| <i>Enterobacter spp.</i>                | 3.3                                | 16.6                    | 8.0                                    | 7.4                 |
| No identificable                        | 6.6                                | 8.3                     | 4.0                                    | 5.9                 |
| <i>Acinetobacter spp.</i>               | 10.0                               | --                      | --                                     | 4.4                 |
| <i>Klebsiella spp.</i>                  | 6.6                                | --                      | --                                     | 2.9                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>         | --                                 | --                      | 8.0                                    | 2.9                 |
| Hongos                                  | 6.6                                | --                      | --                                     | 2.9                 |
| <i>Yersinia spp.</i>                    | --                                 | 8.3                     | --                                     | 1.4                 |
| <i>Salmonella spp.</i>                  | 3.3                                | --                      | --                                     | 1.4                 |
| <i>Escherichia coli</i>                 | 3.3                                | --                      | --                                     | 1.4                 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>           | --                                 | --                      | 4.0                                    | 1.4                 |
| <i>Bacillus circulans 1</i>             | --                                 | 8.3                     | --                                     | 1.4                 |
| <i>Bacillus circulans 2</i>             | --                                 | 8.3                     | --                                     | 1.4                 |
| <i>Myroides spp. / Chyseo-bacterium</i> | --                                 | --                      | 4.0                                    | 1.4                 |
| <i>Indolgenes</i>                       | --                                 | --                      | --                                     | --                  |
| <i>Eikenella spp</i>                    | --                                 | 8.3                     | --                                     | 1.4                 |
| <i>Shigella spp.</i>                    | 3.3                                | --                      | --                                     | 1.4                 |
| <i>Aeromonas spp.</i>                   | 3.3                                | --                      | --                                     | 1.4                 |
| <b>Total</b>                            | <b>100.0</b>                       | <b>100.0</b>            | <b>100.0</b>                           | <b>100.0</b>        |

## Discusión

La permanencia y posible crecimiento de microorganismos en los grifos está influenciado por una variedad de condiciones ambientales, que incluyen las características físicas y químicas del agua, tiempo de operación del sistema de tubería, material de la red de distribución y de los grifos y la disponibilidad de los sitios aptos para la colonización, los cuales con frecuencia están localizados en secciones de flujo lento, áreas de la tubería y de los grifos con agua estancada y otras áreas con actividad corrosiva, así como la frecuencia en la limpieza y el método mediante la cual esta se realiza (3).

La relevante prevalencia de microorganismos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp.*, y *Micrococcus spp.*, señalan su frecuencia en este tipo de hábitat ya que se caracterizan en la formación de *biofilms* como principal estrategia adaptativa, basados en las ventajas que este ofrece para la supervivencia en el ambiente, tales como: (I) proteger a los microorganismos de la acción de los agentes ad-

versos, (II) incrementar la disponibilidad de nutrientes para su crecimiento, (III) facilita el aprovechamiento del agua, reduciendo la posibilidad de deshidratación y (IV) posibilita la transferencia de material genético (ADN), incrementando sus capacidades de supervivencia, obteniendo resistencia a agentes de desinfección (5).

Ahora bien, las bacterias tienden a unirse formando grupos en las superficies hidrófobas (como los grifos) y se ha demostrado que estas quedan retenidas en las imperfecciones de las superficies; además, aquellas que son rugosas son más difíciles de limpiar y acumulan suciedad permitiendo que las bacterias vuelvan a multiplicarse. Cabe destacar que, sorprendentemente, las bacterias forman *biopelículas* preferentemente en entornos de alta turbulencia, como la que se puede presentar en la boquilla de los grifos al paso del agua (6).

Según estudios, son múltiples los microorganismos productores de patologías para el humano, aislados de las tuberías, grifos o sistemas de agua potable entre, entre las que se encuentran bacterias indicadoras como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, y *Enterobacter spp.*; patógenos bacterianos obligados de origen fecal como *Campylobacter spp.*, y Bacterias oportunistas de origen ambiental como *Legionella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas spp.*, y *Acinetobacter spp.*, junto con *Artrobacter spp.*, *Caulobacter spp.* y *Citrobacter spp.*, que también han sido reportados (5,7,8). Cabe resaltar que a pesar de que la mayoría de las especies bacterianas tienen la capacidad de formar *biofilms*, algunos géneros lo forman más fácil y rápidamente que otros, como es el caso de los ya mencionados *Pseudomonas spp.* y *Enterobacter spp.*, así como *Flavobacterium spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, y *Listeria spp.*, que también han sido reportados (4).

Por otro lado, los microorganismos con mayor prevalencia obtenidos en este trabajo fueron *S. aureus*, *Micrococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter spp.*, estos hallazgos, a excepción del *Micrococcus spp.*, coincidieron con los reportados en la revisión bibliográfica de base. Estos resultados y su alta prevalencia en este tipo de hábitat se debe principalmente a la formación de *biofilms* dadas las ventajas que este ofrece para la supervivencia en el ambiente, tales como: (I) protege a los microorganismos, (II) incrementa la disponibilidad de nutrientes, (III) facilita el aprovechamiento del agua y (IV) posibilita la transferencia de material genético (ADN). Todo esto incrementa sus capacidades de supervivencia, obteniendo resistencia a agentes de desinfección (5).

La alta prevalencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* posiblemente se debe principalmente a una con-

taminación por el contacto directo de la piel con el dispositivo, ya que estas entidades hacen parte de la microflora de la piel en seres humanos sanos (8, 9). Ahora bien, su capacidad formadora de *biofilm* los convierte en microorganismos potencialmente infecciosos en pacientes inmunocomprometidos y en el origen de diversas infecciones a nivel cardiaco, osteomielitis vertebral, absceso epidural, discitis o neumonía, etc. (10). Así mismo, la presencia de los *Micrococcus spp.*, podría explicarse también por el contacto directo de la piel con los grifos, al ser estos habitantes normales de la piel humana. Sin embargo, y a diferencia de los dos anteriores, los *Micrococcus spp.*, se han implicado muy raramente como patógenos aunque se le han atribuido enfermedades que incluyen artritis séptica, meningitis y endocarditis (11).

Ahora bien, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, y *Enterobacter spp.*, pertenecen a la flora intestinal, lo que indicaría posiblemente una contaminación directa de las personas que lavan sus manos después de realizar sus necesidades biológicas, fundamentados principalmente en el origen de las muestras, siendo estas aisladas de los grifos de los baños. Sin embargo estas entidades también se encuentran presentes en el agua como contaminación fecal lo que también podría revelar contaminación de la muestra con la fuente inicial del agua (12). *Pseudomonas spp.*, al igual que *E. coli* al unirse a la superficie pierden sus flagelos e incrementan la producción de sustancia poliméricas extracelulares pudiéndose unir a superficies de materiales inorgánicos, como el acero inoxidable, dentro del *biofilm* puede coexistir con *Listeria spp.*, *Salmonella spp.*; y otros patógenos (13). La facilidad de adhesión a este tipo de ambientes conlleva al desarrollo de patologías como infección de vías urinarias, endocarditis, infección de heridas quirúrgicas, abscesos intraabdominales, infecciones pulmonares, de quemaduras, oculares y en los casos más graves septicemia. Es importante resaltar que *Pseudomonas spp.*, es el principal patógeno de infecciones nosocomiales o intrahospitalarias (14-16).

La alta incidencia de *Staphylococcus aureus* en el hospital de cuarto nivel podría adjudicarse a que este microorganismo es común encontrarlo en áreas relacionadas con el sistema de salud, caracterizándose particularmente por presentar resistencia a la meticilina. De acuerdo a un estudio observacional transversal no aleatorizado en estudiantes de medicina en entrenamiento clínico en un hospital de cuarto nivel de complejidad donde se indicó que las 72 cepas de *S. aureus* encontradas, fueron aisladas de manos y cavidad nasal de 82 estudiantes de medicina, 72,2 % fueron identificadas como meticilino sensibles (SAMS) y 27,8 % como meticilino resistentes (SAMR). Ahora bien, esto podría ser considerado como una fuente posible, ya que es

el personal médico, incluidos los estudiantes, los que exponen contacto permanente con los grifos de dicha entidad (17).

Así mismo, la importancia de la detección de *Aeromonas spp.*, radica en sus propiedades patógenas humanas emergentes, encabezadas por infecciones en heridas, septicemia y enfermedades diarreicas (18). Las especies aisladas de los grifos principalmente han reportado ser: *A. caviae*, *A. hydrophila* que son las asociadas a gastroenteritis, siendo *A. caviae* la de mayor asociación con los niños pequeños, especialmente menores de 3 años de edad (19).

En la última década, se ha implementado cada vez más el uso de grifos operados por sensor manos libres (automáticos no táctiles) particularmente en los hospitales y lugares de trabajo, principalmente para reducir hasta un 40% el consumo de agua, acortando el tiempo de flujo de esta. Lamentablemente, este aspecto, junto con el requisito técnico de que las líneas de agua y las válvulas de la mayoría de conexiones de agua con sensor manos libres están hechas de materiales plásticos puede promover una rápida acumulación bacteriana, que es extremadamente difícil de erradicar una vez que se ha establecido (20).

Adicionalmente, estudios han reportado que los grifos o accesorios manos libres son los más susceptibles para la acumulación de *Pseudomonas aeruginosa*, teniendo como factores contribuyentes a esto, la frecuencia de uso, duración de estancamiento de agua, o la presencia de materiales plásticos (20). Sin embargo, se observó que las colonias aisladas de los grifos automáticos (sensores manos libres) pertenecientes a la facultad y a la guardería, fueron en su mayoría bacterias gram positivas, mientras que en los grifos manuales la prevalencia fue de bacterias gram negativas.

En contraste, al enfocarse específicamente en los resultados obtenidos del hospital, teniendo en cuenta que estos pertenecen en su totalidad a grifos manuales, se encuentra que esta observación no se cumple al ser el microorganismo con mayor prevalencia el *Micrococcus spp.*, una bacteria gram positiva. Dado que 32 de las muestras fueron tomadas en grifos manuales y tan sólo 5 se recuperaron de grifos automáticos, no se pudo obtener una muestra significativa de estos últimos por lo que es imposible un análisis estadístico adecuado comparando la diferencia de crecimiento bacteriano entre ambos tipos de grifos.

La presencia en mayor cantidad de *S. epidermidis*, *Enterobacter spp.*, y *Pseudomonas spp.*, en la guardería, sugiere la falta de hábito sanitario adecuado por parte de la población infantil y/o de los adultos dentro de este entorno (11).

## Conclusiones

Dentro de los microorganismos aislados de las muestras obtenidas se logró identificar *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *S. aureus* y *Micrococcus spp.*, como los más prevalentes, siendo los últimos exclusivos del hospital de cuarto nivel. Sin embargo estos resultados no concuerdan con los arrojados por otros estudios publicados y utilizados como base de referencia en el desarrollo de esta investigación.

A pesar de no conseguir obtener igual número de muestras con relación al tipo de mecanismo de activación (con sensor y sin sensor), se puede establecer que *Staphylococcus epidermidis* son habituales en los grifos de activación tipo sensor, por su contacto directo con fuente de biota normal de las manos, mientras que en los grifos de activación tipo mecánica predominan los gram negativos a excepción de las colonias provenientes del hospital que son de características gram positivas.

Por otra parte, el aislamiento considerable de *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* así como de otros microorganismos implicados en el desarrollo de patologías complicadas, no solo en su curso sino en la dificultad de su tratamiento, nos indica una alerta por deficiencia en la utilización de medidas de aseo y sanidad. Así pues, la falta de higiene en los sistemas abastecedores del agua,

la carencia o el mal funcionamiento de estos y el uso continuo de los grifos públicos sin ningún tipo de desinfección, son algunas de las razones por las cuales se puede presentar acumulación bacteriana causante de diferentes patologías infecciosas incluyendo las patologías gastrointestinales que se presentan con una tasa elevada en la población.

Teniendo en cuenta las posibles implicaciones que trae la presencia de estos microorganismos en los grifos se recomienda un proceso de descontaminación, limpieza, desinfección y esterilización para disminuir la carga bacteriana, de igual manera el uso de antisépticos para la disminución de los microorganismos (acción biocida) o impedir su proliferación (acción biostática) (21). Así mismo educar a las personas en un buen aseo e higiene personal y finalmente realizar una vigilancia íntegra en el hospital para evitar aumento de microorganismo que generen enfermedades nosocomiales y aumenten su resistencia a los antibióticos disminuyendo así las posibilidades de tratamiento para algunas entidades clínicas.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestros docentes Iván Méndez, Diana Pachón y Germán Ángel Vargas por su conocimiento y asesoría pertinente, a Iveth Hernández, por su incondicional apoyo en el laboratorio y a Javier Africano quien estuvo presente con gran disposición en cada etapa del proceso.

**Tabla 6.** Microorganismos aislados de la Facultad de Medicina y lugar específico de toma de muestra.

|                               | Piso                        | Baño Hombres | Baño Mujeres | No. Colonias | Gram Positivo | Gram Negativo           | Posible Microorganismo                |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Edificio 1                    | 1                           |              | X            | 4            | Cocos         |                         | Enterococos                           |
|                               |                             |              |              |              | Cocos         |                         | <i>S. aureus</i>                      |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Aeromonas Salmonicida spp.</i>     |
|                               |                             |              |              |              | Cocos         |                         | <i>S. epidermidis</i>                 |
|                               | 2                           | X            |              | 2            | Cocos         |                         | <i>S. aureus</i>                      |
|                               |                             |              |              |              | Cocos         |                         | <i>S. epidermidis</i>                 |
|                               | 3                           |              | X            | 3            |               | Cocos                   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         |
|                               |                             |              |              |              | Cocos         |                         | <i>S. apidermidis</i>                 |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Acinetobacter</i>                  |
|                               | 4                           |              | X            | 1            |               | Coco-Bacilos            | <i>Shigella spp.</i>                  |
|                               |                             |              | X            |              | 1             | Cocos                   | Enterococos                           |
|                               | Gimnasio                    | X            |              | 3            | Hongos        |                         |                                       |
|                               |                             |              |              |              | Hongos        |                         |                                       |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | No Identificable                      |
|                               |                             |              | X            | 1            |               | Bacilos                 | <i>Acinetobacter</i>                  |
| Restaurante 1er Piso Facultad | X                           | X            | 5            |              | Coco-Bacilos  | <i>Escherichia coli</i> |                                       |
|                               |                             |              |              |              | Coco-Bacilos  | <i>Enterobacter</i>     |                                       |
|                               |                             |              |              |              | Bacilos       | No Identificable        |                                       |
|                               |                             |              |              |              | Bacilos       | <i>Pseudomas spp.</i>   |                                       |
|                               |                             |              |              |              | Cocos         | Enterococos             |                                       |
| Edificio 2                    | 2                           |              | X            | 1            |               | Bacilos                 | <i>Salmonella spp.</i>                |
|                               | 3                           | X            |              | 2            | Cocos         |                         | Enterococos                           |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Klebsiella spp.?</i>               |
|                               | 4                           |              | X            | 2            | Cocos         |                         | <i>S. aureus</i>                      |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Klebsiella spp.</i>                |
|                               | 5                           | X            |              | 1            | Cocos         |                         | Enterococos                           |
|                               | 6                           | X            |              | 3            | Cocos         |                         | <i>S. aureus</i>                      |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Acinetobacter</i>                  |
|                               |                             |              |              |              |               | Bacilos                 | <i>Pseudomonas Fluorescens/Putida</i> |
|                               | Cafetería 2do Piso Facultad | X            | X            | 1            |               | Bacilos                 | <i>Pseudomonas spp.</i>               |
| Bebedero                      | X                           | X            | No           | Crecimiento  |               |                         |                                       |

ASLAMIENTO DE BACTERIAS EN LOS GRIFOS Y BEBEDEROS DE AGUA POTABLE EN LA FACULTAD DE MEDICINA, HOSPITAL DE CUARTO NIVEL Y GUARDERÍA INFANTIL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ Y SU RELEVANCIA MÉDICA EN LA POBLACIÓN

**Tabla 7.** Microorganismos aislados del Hospital de cuarto nivel y lugar específico de toma de muestra.

| Piso                      | Baño hombres                       | Baño Mujeres | No. de Colonias | Gram Positivo                 | Gram Negativo                   | Posible Microorganismo                        |
|---------------------------|------------------------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| 1                         |                                    | X            | 1               | Cocos                         |                                 | <i>Streptococcus pneumoniae</i>               |
| 2                         | X                                  |              | 1               |                               | Bacilos                         | <i>Enterobacter spp.</i>                      |
| 3 Oficina                 |                                    | X            | 4               | Micrococcos                   |                                 | Micrococcos                                   |
|                           |                                    |              | Cocos           |                               | <i>Streptococcus Pneumoniae</i> |   |
|                           |                                    |              | Cocos           |                               | <i>S. aureus</i>                |   |
|                           |                                    |              | Cocos           |                               | <i>S. aureus</i>                |   |
| 4 Enfermeras              |                                    | X            | 3               | Cocos                         |                                 | <i>S. aureus</i>                              |
|                           |                                    |              | Cocos           |                               | Enterococos                     |   |
|                           |                                    |              | Bacilos         |                               |                                 |   |
| 5                         | X                                  |              | 1               |                               | Bacilos                         | <i>Pseudomonas spp.</i>                       |
| 6                         | X                                  |              | 2               | Micrococcos                   |                                 | <i>Micrococcos</i>                            |
|                           |                                    |              |                 | Bacilos                       | No Identificable                |   |
| 7                         | Piso en reparación                 |              |                 |                               |                                 |   |
| 8                         | X                                  |              | 1               | Cocos                         |                                 | <i>S.Aureus</i>                               |
| 9                         | Cuarto de aseo - Triangulo central |              | 2 Bacilos       | Micrococcos                   |                                 | <i>Micrococcos</i>                            |
|                           |                                    |              |                 | No Identificable              |                                 |   |
| 10                        | Enfermeras Triangulo sur           |              | 1               |                               | Coco - Bacilos                  | <i>Myroides- Chryseobacterium indologenes</i> |
| 11                        | X                                  |              |                 |                               |                                 |   |
| 12                        | Cuarto de aseo                     |              | 1               | Cocos                         |                                 | <i>S. aureus</i>                              |
| 13                        |                                    | X            | 3               | Micrococcos                   |                                 | <i>Micrococcos spp.</i>                       |
|                           |                                    |              |                 | Bacilos                       | No Identificable                |   |
|                           |                                    |              |                 | Bacilos                       | <i>Enterobacter spp.</i>        |   |
| 14 Sotano 1 - Club médico | Mixto                              |              | 3               | Cocos                         |                                 | <i>S. Aureus</i>                              |
|                           | Cocos                              |              |                 | <i>S. Aureus</i>              |                                 |   |
|                           | Cocos                              |              |                 | <i>Streptococcus pyogenes</i> |                                 |   |

**Tabla 8.** Microorganismos aislados de la Guardería y lugar específico de toma de muestra

| Baño             | No. de Colonias | Gram Positivo | Gram Negativo | Posible microorganismo         |
|------------------|-----------------|---------------|---------------|--------------------------------|
| Directora        | 2               |               | Coco-Bacilos  | <i>Enterobacter spp.</i>       |
|                  |                 |               | Bacilos       | <i>Enterobacter spp.</i>       |
| Profes Sala Cuna | 1               |               | Bacilos       | <i>Pseudomonas spp.</i>        |
| Sala Cuna        | 1               |               | Bacilos       | <i>Yersinia enterocolitica</i> |
| Profe Preescolar | 2               | Bacilos       |               | <i>Bacillus circulans 1</i>    |
|                  |                 |               | Bacilos       | <i>Pseudomonas spp.</i>        |
| Preescolar Niñas | 1               | Bacilos       |               | <i>Bacillus circulans 2</i>    |
| Preescolar Niños | 3               | Cocos         |               | <i>S. epidermidis</i>          |
|                  |                 | Cocos         |               | Enterococos                    |
|                  |                 | Cocos         |               | <i>S. epidermidis</i>          |
| Limpieza         | 2               |               | Bacilos       | No Identificable               |
|                  |                 |               | Bacilos       | <i>Eikenellas spp.</i>         |

## Referencias

1. Lin W, Yu Z, Chen X, Liu R, Zhang H. Molecular characterization of natural biofilms from household taps with different materials: PVC, stainless steel, and cast iron in drinking water distribution system. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013;97(18):8393-8401.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. Vol. 1. [Online]. 3ª ed. Suiza, World Health Organization, 2004.
3. De Sousa C, Colmenares MC, Correia A. Contaminación bacteriológica en los sistemas de distribución de agua potable: Revisión de las estrategias de control. *Bol. Mal. Salud Amb.* 2008;48(1):17-26.
4. Muñoz N, SanchezD, Delgado L. Caracterización microbiológica y fisicoquímica en la red baja de la ciudad de Cali –Colombia [Online]. Instituto Cinara, Universidad del valle. 2005. Consultado 5/04/2014. Disponible en : [http://objetos.univalle.edu.co/files/Caracterizacion\\_microbiologica\\_y\\_fisicoquimica\\_en\\_red\\_baja\\_de\\_Cali-Colombia.pdf](http://objetos.univalle.edu.co/files/Caracterizacion_microbiologica_y_fisicoquimica_en_red_baja_de_Cali-Colombia.pdf)
5. Domínguez L, Badiola J, Cepeda A, Más A, Rodríguez E, Zureira G, et al. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a los biofilms y su repercusión en la seguridad alimentaria. *Rev. Com. Cient. AESAN.* 2010;12:37-61.
6. Wingender J., Flemming H. Biofilms in drinking water and their role as reservoir for pathogens. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* Biofilm Centre, University of Duisburg-Essen.2011.
7. Yaslianifard S, Mobarez A, Fatolahzadeh B, Feizabadi M. Colonization of hospital water systems by *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* in ICU wards of Tehran hospitals. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55:352-6.
8. Bonadonna L, Briancesco R, Libera S, Lacchetti I, Paradiso R, Semproni M. Microbial characterization of water and biofilms in drinking water distribution systems at sport facilities. *Cent Eur J Public Health.* 2009;17(2):99-102.
9. Gao Z, Tseng C, Pei Z, Blaser M. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *PNAS.* 2007;104(8):2927-2932.
10. O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol.* 2001;50(7):582-7.
11. Seifert H, Kaltheuner M, Perdreau-remington F. *Micrococcus luteus* Endocarditis: Case Report and Review of the Literature. *Zbl. Bakt.* 1995;282:431-435.
12. Keynan Y, Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* Bacteremia, Risk Factors, Complications, and Management, 2013;29:547-562.
13. Botzenhart K, Kufferath R. On the growth of various Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Alkaligenes spec.* In distilled water, de-ionized water, tap water, and mineral salt solution. 1976;163(5-6):470-85.
14. Chmielewsky R, Frank, J. Biofilm formation and control in food processing facilities. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2003;2:22-32.
15. Aumeran C, Paillard C, Robin F, Kanold J, Baud O, Bonnet R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* outbreak associated with contaminated water outlets in an oncohaematology paediatric unit. *J Hosp Infect.* 2007;65:47-53.
16. Halabi M, Wiesholzer-Pittl M, Schoberl J, Mittermayer H. Non touch fittings in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. *J Hosp Infect.* 2001;49:117-121.
17. Méndez I, Holguín D, Pachón D, Africano F, González I, Rojas N. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* methicillin resistant isolated from medical students. *Rev. CES Medicina;*2013;27(1).
18. Mary P, Buchet G, Defives C, Hornez J. Growth and survival of clinical vs. environmental species of *Aeromonas* in tap water. *Int. J. Food Microbiol.* 2001;69(3):191-8.
19. Bert F, Maubec E, Bruneau B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1998;39:53-62.
20. Suchomel M, Elschahawi M, Kundi M, Assadian O. Influence of pre and post usage flushing frequencies on bacterial water quality of non touch water fittings. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):402.
21. Rodríguez A. La desinfección-antisepsia y esterilización en la atención primaria de salud: Laboratorios. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2006;22(3).

## DETERMINACIÓN DE MICROBIOTA DE PIEL Y NASOFARINGE PRESENTE EN NIÑOS DE LOS 6 MESES A LOS 4 AÑOS: UN ENFOQUE DE POSIBLE RESISTENCIA BACTERIANA

PERLA CRISTINA SALGADO<sup>1\*</sup>, STEPHANY LISSETTE CABRERA<sup>1</sup>, LILIANA HERNÁNDEZ GAITÁN<sup>1</sup>, LINA MARÍA CAÑÓN<sup>1</sup>, FRANCY RIVERA BLANCO<sup>1</sup>, KAREN BIBIANA GARCÍA<sup>1</sup>, IVÁN A. MÉNDEZ RODRÍGUEZ<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción y Objetivos:** Se han hecho diversos estudios para describir, diferenciar y analizar el microbioma normal, con el fin de contribuir en el conocimiento de la influencia que ejercen estos microorganismos en el ser humano. La prevalencia de ciertos microorganismos en los niños, junto con la definición de la susceptibilidad antibiótica resulta útil para el conocimiento de la resistencia entre las bacterias circulantes en comunidad. Este trabajo pretende identificar y diferenciar los microorganismos presentes en piel y nasofaringe en niños desde los 6 meses hasta los 4 años de edad en una institución escolar e identificar la posible resistencia antibiótica.

**Materiales y Métodos:** El estudio se realizó en 20 niños entre 6 meses a 4 años de edad, se tomaron muestras por hisopado de pliegue anterocubital y nasofaringe, procesadas en agar sangre y tipificadas por pruebas bioquímicas convencionales y sistema comercial API<sup>®</sup> (Biomérieux) de acuerdo al hallazgo se realizó antibiograma para determinar el perfil de susceptibilidad antibiótica.

**Resultados:** Los cultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* en 56.1% y para *Staphylococcus epidermidis* en 27.2%, *Propionibacterium spp.*, y *Corynebacterium spp.*, en un 3%. El 21.6% de las cepas son *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR), a la clindamicina se evidenció resistencia del 47.2%; para *Staphylococcus epidermidis* la resistencia a oxacilina fue del 27.7%, a clindamicina del 22.2%.

**Conclusiones.** Se identificaron microorganismos tanto microbioma residente como transitoria, se destaca *Staphylococcus aureus* en todos los grupos de edad, resaltando las cepas SAMR en los niños entre 4 a 5 años. Es importante controlar la circulación del *Staphylococcus aureus* en población pediátrica, por lo cual, el adecuado manejo de los jabones y otros fómites, así como el lavado de manos de los adultos convivientes con los niños son de suma importancia para minimizar la circulación de este microorganismo.

**Palabras Clave:** Microbiota, resistencia a antibióticos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

## MICROBIOME FROM SKIN AND NASOPHARYNX CHILDREN 6 MONTHS TO 4 YEARS: AN APPROACH TO POSSIBLE BACTERIAL RESISTANCE

### Abstract

**Introduction and Objectives:** There have been several studies to describe, differentiate and analyze the normal microbiome, to contribute to the understanding the influence of these microorganisms in the human being. Microbial prevalence in children, together

<sup>1</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina, V semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> M.Sc., Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Perla Cristina Salgado Riaño - u0401438@unimilitar.edu.co, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transv. 3 No. 49 - 00 Bogotá, Colombia

with antibiotic susceptibility is useful for understanding the resistance between bacteria circulating in community. This work aims to identify and differentiate microorganisms on skin and nasopharynx in children 6 months to 4 years of age and identify possible antibiotic resistance.

**Materials and Methods:** The study was performed in 20 children (6 months to 4 year old), they were sampled by swabbing antero-cubital fold and nasopharynx, then processed in blood agar and typed by conventional biochemical tests and API-kit (Biomérieux), Kirby-Bauer test was performed to determine the antibiotic susceptibility profile.

**Results:** Cultures were positive for *Staphylococcus aureus* in 56.1%, 27.2% to *Staphylococcus epidermidis* and 3% to *Propionibacterium spp.*, and *Corynebacterium spp.*, 21.6% of strains were *Staphylococcus aureus* methicillin-resistance (MRSA) and 47.2% of resistance to clindamycin; for *Staphylococcus epidermidis* 27.7% were oxacillin resistance and 22.2% resistance to clindamycin.

**Conclusions:** Resident and transient microorganisms were identified in microbiome from samples; highlighted the proportion of *S. aureus* findings in all age groups, principally for MRSA strains in children aged 4-5 years. It is important to control *S. aureus* in pediatric population, therefore, the proper management of soaps and other fomites, and hands washing of adult cohabitants with children are paramount importance to minimize the circulation of this microorganism.

**Keywords:** Microbiome, drug resistance, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*

## Introducción

A lo largo de la historia, se han hecho diversos estudios, para describir, diferenciar y analizar el microbioma normal, con el fin de contribuir en el conocimiento del desarrollo e influencia que ejercen estos microorganismos residentes en el ser humano (1-3). Encontrándose que determinar la prevalencia de ciertos microorganismos bacterianos entre los niños, junto con el estudio de la susceptibilidad antibiótica, resulta útil para el conocimiento de la resistencia entre las bacterias circulantes en comunidad y la eficacia de la inmunización presente o futura contra estos organismos (4).

La determinación de los diferentes microbiomas, han llegado a la conclusión que el desarrollo intrauterino es totalmente estéril y que la primera exposición a los microorganismos se produce en el momento del nacimiento, pero éste varía si el parto fue vaginal o por cesárea, puesto que, si el alumbramiento es por canal vaginal se espera que el contacto del bebé haya sido con la microbiota vaginal de la madre principalmente dada por microorganismos como *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, y *Sneathia spp.*, mientras que si el bebé nace por cesárea los microorganismos en contacto serán los de la piel de la madre y entre ellos se destacan *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, y *Propionibacterium spp.*, (3,5-7).

Dos sistemas importantes en el ser humano son la piel y el sistema respiratorio, el primero dado por su acción de barrera y la gran extensión que abarca (8);

el segundo, dado que las enfermedades respiratorias tienen una gran incidencia en menores de 5 años. Según datos del Ministerio de Salud, en el año 2010 el 21.6% de las muertes en menores de un año fueron causados por trastornos respiratorios específicos del periodo perinatal relacionados principalmente a infecciones (9).

Por lo tanto, se ha observado que en niños, la composición bioquímica, la estructura y la función de la piel difiere de los adultos, y el desarrollo va a estar marcado por notables diferencias, dando una predisposición para desarrollar algunas patologías (8); por otro lado, en nasofaringe se han descrito características específicas para los niños como una respuesta inmunológica inmadura, aumento de los intercambios microbianos y una alta susceptibilidad a las infecciones virales, que pueden estar asociadas a la microflora normal que aunque sea una colonización asintomática, puede progresar o permitir el desarrollo de una enfermedad respiratoria (4,10). Es así, que la nasofaringe y la piel de los niños representan un importante reservorio de especies bacterianas que se someten a complejas interacciones y evolución en términos de resistencia y virulencia (10).

## Microbiota en piel

Se sugiere que a los pocos días después del nacimiento, la rápida colonización de la superficie de la piel infantil coincide con los cambios funcionales significativos, entre ellos la maduración gradual de la función de la piel,

la estructura y composición continúa durante los primeros años de vida. A pesar de que la colonización microbiana de la piel humana comienza inmediatamente después del nacimiento, se ha demostrado que no está plenamente establecida en las primeras semanas o meses de vida, sino que se establece a lo largo del primer año y más allá (1,11,12).

Entre las familias que destacan como flora normal en piel generalmente se describen cuatro familias principalmente: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, y *Proteobacteria*, más específicamente los géneros y especies de microorganismos aislados son *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, y en menor proporción pueden aislarse *Prevotella spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli* (1,2,11-15).

### **Microbiota en nasofaringe**

En nasofaringe, el establecimiento de la microbiota inicia durante el primer año de vida, y aunque los microorganismos adquiridos a partir del nacimiento pueden jugar un papel importante, otros factores ambientales pueden determinar el establecimiento de la flora normal, como lo son la edad, la raza, el género, el status socio-económico, la dieta, entre otros. (2,16,17) Por lo tanto, se habla de que esta microbiota está en un flujo constante porque puede ser adquirida, eliminada y readquirida varias veces a lo largo de la vida, por lo cual también se habla de que dependiendo de los factores ambientales y la exposición a ciertos microorganismos, existen portadores sanos de microorganismos conocidos como patógenos (6,16,18-20). Incluso dicha microbiota puede estar influenciada por la proximidad de otros sitios de localización específica de microorganismos, como por ejemplo algunos estudios que indican que la proximidad de la cavidad oral y nasofaringe, desarrollan patrones de colonización compartida y separada en diferentes partes del tracto respiratorio superior durante la infancia (2,21).

Entre los componentes de la microbiota de la fosa nasal se pueden encontrar más de 80% de bacterias gram positivas, en su mayoría *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Pudiendo identificarse microorganismos como *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis* y *Moraxella catarrhalis*, pudiendo identificarse algunos otros (2,6,13,19-21).

Este estudio pretende identificar y diferenciar los microorganismos presentes en piel (pliegue anterocubital) y nasofaringe, de niños desde los 6 meses hasta los 4 años de edad, y así determinar la posible resistencia antibiótica de los mismos.

## **Materiales y Métodos**

### **Recolección de las muestras**

Las muestras se obtuvieron de hisopados en pliegue antero cubital e hisopados en nasofaringe de niños entre 6 meses hasta 4 años de edad de un jardín infantil en Bogotá D.C. Las muestras fueron recolectadas con previo consentimiento informado de los padres y con la recomendación de evitar el uso de cremas, jabones y/o sustancias antibacteriales en la zona de toma muestra 24 horas antes de la toma de muestra.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyen niños desde los 6 meses hasta los cuatro años de edad, sin importar raza, sexo, nivel social o educativo.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyen niños con enfermedades respiratorias de vía aérea superior o causadas por algunos microorganismos diferentes a la biota normal; niños con alteraciones o enfermedades dermatológicas en el lugar de la toma de muestra (atopia, Varicela, Sarampión, pruritos, pápulas, pústulas, ampollas, ulceraciones); niños con quemaduras o lesiones traumáticas en el sitio de la toma de muestra.

### **Prueba de susceptibilidad**

Fueron probados antibióticos incluidos en la práctica clínica contra infecciones por los microorganismos aislados, y los cuales son a su vez marcadores de resistencia, entre los que se incluyeron oxacilina (OX), vancomicina (VA), clindamicina (DA), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), rifampicina (RD), cefalotina (KF) y cefotaxime (CTX), la técnica de elección fue el método de Kirby-Bauer.

### **Procesamiento de muestras**

Para el procesamiento de las muestras, se siguieron dos algoritmos, uno para hisopado de piel (Figura 1) y de nasofaringe (Figura 2), con el fin de lograr la identificación del aislamiento.

## **Resultados**

En el estudio se analizaron 3 muestras (nasofaringe, piel aerobia y anaerobia) de 21 niños, para un total de 66 aislamientos por el hallazgo de más de una colonia en un mismo cultivo. A nivel general, el 56.1% de las muestras correspondió a *Staphylococcus aureus*, el 27.2% a *Staphylococcus epidermidis*, el 3% a *Corynebacterium spp.*, y *Propionibacterium spp.*, y el 1.51% a *Shewanella putrefaciens* y 8 de las muestras (12.1%) no crecieron.

Los microorganismos obtenidos en las muestras de piel aerobia fueron *Staphylococcus aureus* con un 52.2% y *Staphylococcus epidermidis* con un 43.5%. El 4.3% restante, equivale a un cultivo en el que no hubo crecimiento.

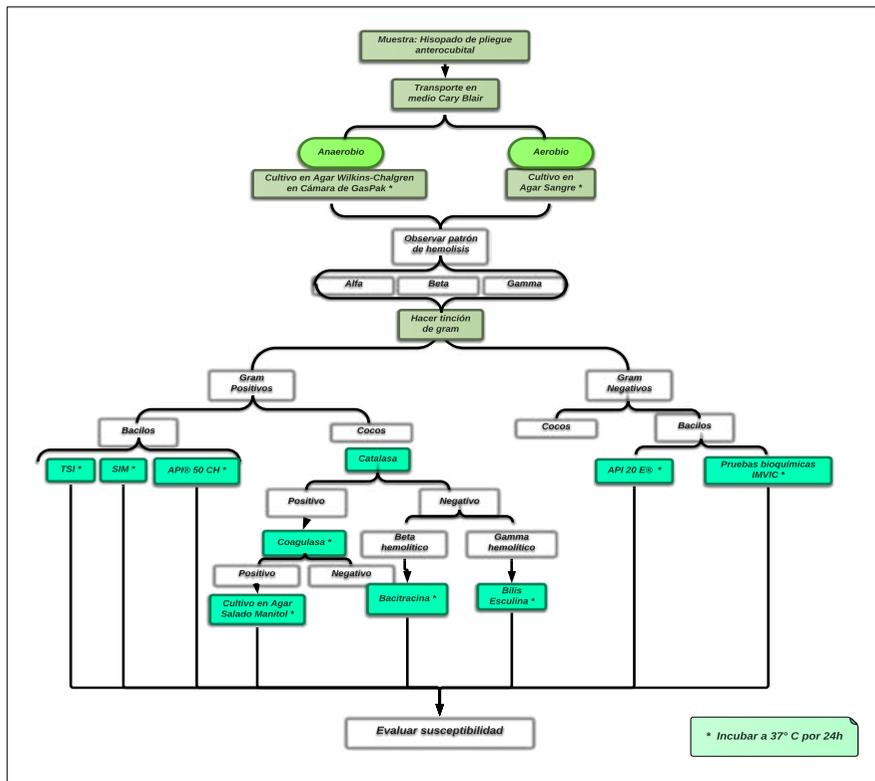


Figura 1. Algoritmo para el procesamiento de las muestras de hisopado de pliegue antero-cervical

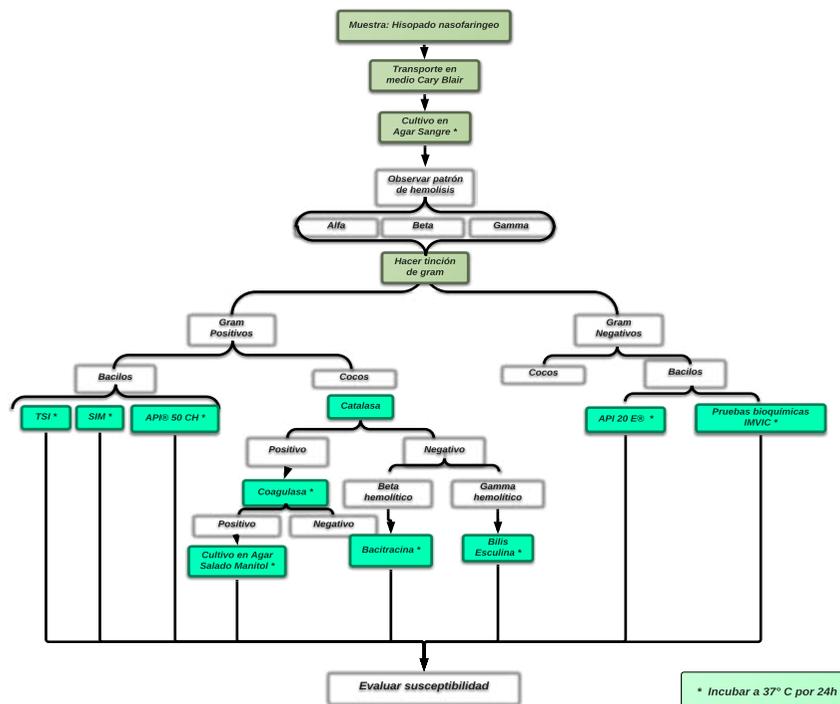


Figura 2. Algoritmo para el procesamiento de las muestras del hisopado nasofaríngeo.

En los 23 cultivos de piel anaerobia se observó presencia de *S. aureus* en 18 de estos, lo que equivale al 78.2%; y de *Propionibacterium spp.*, en 1 cultivo, correspondiendo al 4.3%. No se evidenció crecimiento en 4 muestras (17.3%).

De nasofaringe se lograron 8 aislamientos de *S. epidermidis* (40%), 7 de *S. aureus* (35%), 1 de *Corynebacterium spp.*, (5%) y 1 posiblemente de *Shewanella putrefaciens* (5%). 3 de los cultivos (15%) no mostraron crecimiento de ningún microorganismo.

En cuanto a la resistencia a los antimicrobianos de los principales microorganismos encontrados en el estudio, se observó que de las 37 muestras de *Staphylococcus aureus*, 8 (21.6%) son resistentes a oxacilina (predominando en piel anaerobia), 13 (35.1%) a vancomicina (predominando en nasofaringe), 16 (47.2%) a clindamicina (predominando en piel anaerobia) y 10 (27%) a trimetoprim sulfametoxazol (predominando en piel anaerobia). Para los 18 *S. epidermidis* se encontró que 5 (27.7%) son resistentes a oxacilina (predominando en piel aerobia), 3 (16.6%) a vancomicina (predominando en nasofaringe), 4 (22.2%) a clindamicina (sin predominio), 3 (16.6%) a rifampicina y 2 (11.1%) a cefotaxime (únicamente en piel aerobia) y 1 (5.5%) a cefalotina (muestra de nasofaringe).

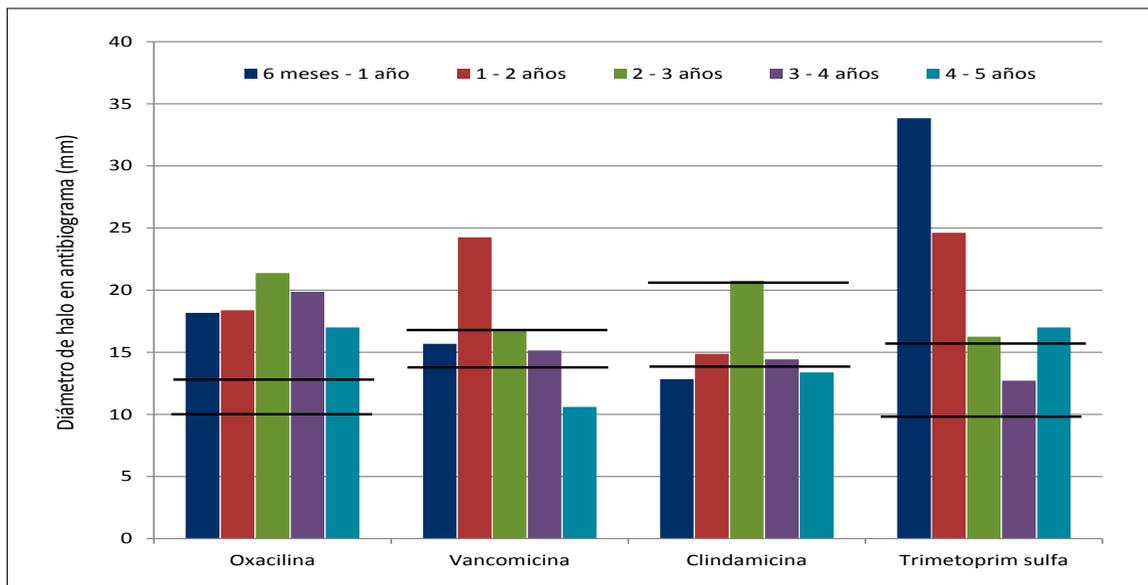
Por grupos de edad, se evidenció mayor resistencia por parte de *Staphylococcus aureus* a oxacilina, vancomicina y clindamicina en el grupo de 4 a 5 años y a trimetoprim sulfametoxazol en el grupo de 3 a 4 años. Mientras, para *Staphylococcus epidermidis* se observó

mayor resistencia a oxacilina, clindamicina y rifampicina en el grupo de 3 a 4 años y a vancomicina, cefotaxime y cefalotina en el grupo de 6 meses a 1 año.

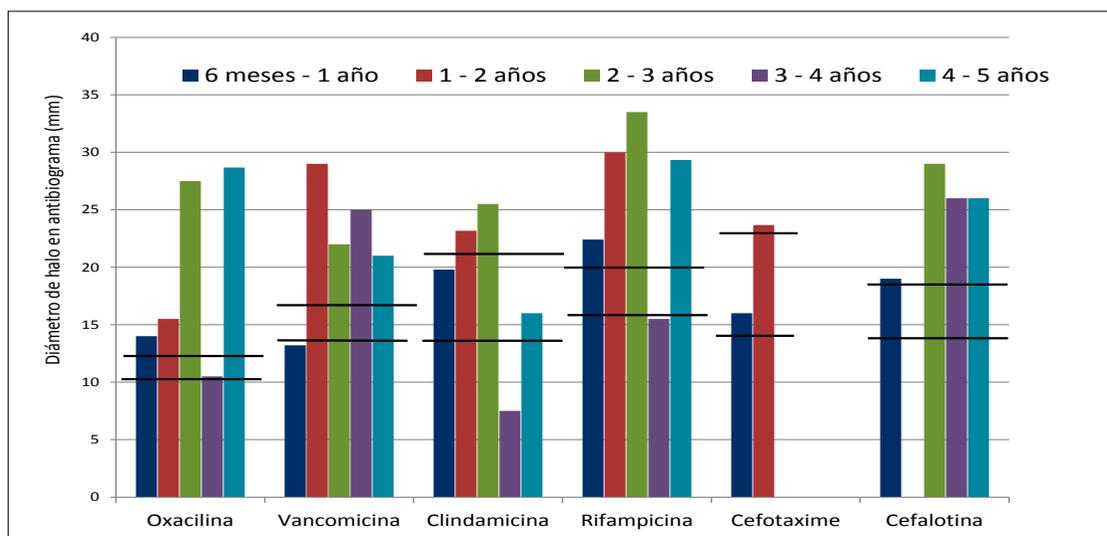
### Discusión

Este estudio evidencia la presencia de microorganismos que hacen parte de la microbiota normal residente o transitoria, siendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* los más prevalentes, en contraste con lo reportado por los otros estudios en los cuales *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, fueron prevalentes en fosas nasales y pliegue antero-cubital (1,3,6,8,11); dicha diferencia en los hallazgos, podría estar en relación con el contacto habitual de los niños con jabones y sustancias antibacteriales que pudieran afectar la flora predominante, así como la gran variedad de ambientes en los que conviven por su edad (12). Es significativo tener en cuenta que los microorganismos como *S. aureus* y *S. epidermidis* pueden jugar roles que van desde colonizadores hasta patógenos (1,3,14).

En el estudio de perfil de susceptibilidad mediante el método Kirby-Bauer, se observaron los patrones de susceptibilidad antibiótica (Figuras 3 y 4), en donde encontramos resistencia a oxacilina en el 21.6% de los casos para *S. aureus*, 35.1% a vancomicina, y 27 % a clindamicina, lo cual es un hallazgo interesante dado que en la literatura se han registrado cepas de *S. aureus* meticilino resistentes como microbiota normal de la piel, e incluso resistentes a vancomicina, el cual podría estar en correlación con nuestros hallazgos (14).



**Figura 3.** Susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a oxacilina, vancomicina, clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol por grupo etario. Para cada antibiótico los valores menores a la línea horizontal inferior indican resistencia, los valores mayores a la línea horizontal superior indican sensibilidad y los valores entre las dos líneas muestran susceptibilidad intermedia.



**Figura 4.** Susceptibilidad de *Staphylococcus epidermidis* a oxacilina, vancomicina, clindamicina, rifampicina, cefotaxime y cefalotina por grupo etario. Para cada antibiótico los valores menores a la línea horizontal inferior indican resistencia, los valores mayores a la línea horizontal superior indican sensibilidad y los valores entre las dos líneas muestran susceptibilidad intermedia.

Respecto a *S. epidermidis* se encontró que el 27,7% son resistentes a oxacilina, el 16,6% a vancomicina, 22,2% a clindamicina, 16,6% a rifampicina y 11,1% a cefotaxime y 5,5% a cefalotina, evidenciando una alta resistencia, que en general dentro del género de los *Staphylococcus*, es más descrita en el *S. aureus* respecto al *S. epidermidis* (22).

## Conclusiones

Se identificaron como microorganismos presentes tanto en piel como nasofaringe una alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, respecto al mínimo hallazgo de *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, y *Shewanella putrefaciens*, sin distinción del grupo etario.

La resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* a oxacilina, vancomicina y clindamicina se presentó en el grupo de 4 a 5 años principalmente y a trimetoprim sulfametoxazol en el grupo de 3 a 4 años. Mientras en las cepas de *Staphylococcus epidermidis* se observó mayor resistencia a oxacilina, clindamicina y rifampicina en el grupo de 3 a 4 años y a vancomicina, cefotaxime y cefalotina en el grupo de 6 meses a 1 año. En general dentro de los aislamientos realizados, se encontró alta resistencia de los microorganismos en nasofaringe, y con relación a piel los cultivos anaerobios se muestran más resistentes que los aerobios.

## Agradecimientos

A la asistente del laboratorio de microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Gra-

nada, Iveth Hernández, y al Hogar Infantil Chiquilines, quienes nos colaboraron con el desarrollo del proyecto.

## Referencias

- Kong H, Segre J. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* Nature Publishing Group. 2012;132(3-2):933-9.
- Johnson C, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 2012;129(5):950-60.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-70.
- Zemlicková H, Urbásková P, Adámková V, Motlová J, Lebedová V, Procházka B. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1179-87.
- Dominguez M, Costello E, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
- García J, Fresnadillo M. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:59-73.
- Gregory K. Microbiome aspects of perinatal and neonatal health. *J Perinat Neonatal Nurs.* 25(2):158-62; quiz 163-4.
- Morales C, Patiño L. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2013;21(2):147-58.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Epidemiología y demografía - Grupo ASIS. Análisis de Situación de Salud según regiones Colombia. 2013. Available from: <http://>

- www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Análisis de situación de salud por regiones.pdf
10. Jourdain S, Smeesters P, Denis O, Dramaix M, Sputael V, Malaviolle X, et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):907–14.
  11. Capone K, Dowd S, Stamatas G, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. Nature Publishing Group; 2011;131(10):2026–32.
  12. Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–53.
  13. Oh J, Conlan S, Polley E, Segre J, Kong H. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med*. 2012;4(10):77.
  14. Cogen A, Nizet V, Gallo R. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442–55.
  15. González V, Araceli D, Delgadillo A. Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. 2002;11:18–21.
  16. Ries M, Kostić M, Zadavec D, Drvis P, Ajduk J, Trotić R. Nasopharyngeal bacterial flora in healthy preschool children during winter-spring months. *Coll Antropol*. 2013;37(2):415–22.
  17. Harrison L, Morris J, Telford D, Brown S, Jones K. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;25(1-2):19–28.
  18. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja M, Pisarev H, Pauskar M, et al. Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Hum Dev*. 2011;87(6):391–9.
  19. Zakharkina T, Heinzel E, Koczulla R, Greulich T, Rentz K, Pauling JK, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing. *PLoS One*. 2013;8(7):e68302.
  20. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van Gils E, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 22];6(2):e17035. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3046172&tool=pmcentrez&render-type=abstract>
  21. Könönen E, Jousimies H, Bryk A, Kilp T, Kilian M. Establishment of streptococci in the upper respiratory tract: longitudinal changes in the mouth and nasopharynx up to 2 years of age. *J Med Microbiol*. 2002;51(9):723–30.
  22. Cogen A, Yamasaki K, Sanchez K, Dorschner R, Lai Y, MacLeod D, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol*. The Society for Investigative Dermatology, Inc. 2010;130(1):192–200.

## LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN COLOMBIA: POTENCIALES TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y ALTERNATIVAS

NÉSTOR DAVID CAICEDO BUITRAGO<sup>1</sup>, DANIEL FRANCO-MARÍN<sup>1</sup>, DAVID LA ROTTA ESQUIVEL<sup>1</sup>,  
LAURA BIBIANA GÓMEZ CORTÉS<sup>1</sup>, MARÍA ESPERANZA AVELLA VARGAS<sup>2</sup>, CLAUDIA PATRICIA CORDERO CAMACHO<sup>3</sup>

### Resumen

La Leishmaniasis es una antropozoonosis generada por protozoos flagelados del género *Leishmania spp*, transmitidas por vectores (en América *Lutzomyia spp*), con amplia distribución a nivel mundial. Son endémicas en casi todo el territorio nacional colombiano, siendo más frecuente la forma cutánea de la enfermedad, ocasionada principalmente por los parásitos *Leishmania panamensis*, *L. braziliensis* y *L. guyanensis* transmitidos por *Lutzomyia trapidoi*, *L. spinicrassa*, *L. umbratilis* y *L. longiflocosa*. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y se confirma con métodos paraclínicos. El tratamiento de primera línea en Colombia son los antimoniales pentavalentes, medicamentos poco seguros y con reporte de eficacia reducida en los últimos años. Esto ha estimulado la investigación de posibilidades terapéuticas complementarias y alternativas como el imiquimod, el omeprazol, el uso de vacunas, los azoles (ketoconazol y fluconazol), el óxido nítrico (NO), la termoterapia, la larvoterapia (*Lucilia sericata*) y la azitromicina, algunas de las cuales han mostrado utilidad clínica. La necesidad y viabilidad del uso de estas terapias debe ser evaluada y para incluir alguno de estos medicamentos dentro de los esquemas terapéuticos de la Leishmaniasis cutánea en Colombia se requieren más estudios que aborden la eficacia y seguridad de los mismos.

**Palabras Clave:** Colombia, *Leishmania*, Leishmaniasis cutánea, terapéutica, meglumina.

## CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN COLOMBIA: POTENTIAL COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES

### Abstract

Leishmaniasis is an anthropozoonosis generated by flagellate protozoa of the genus *Leishmania spp*, transmitted by vectors (in America *Lutzomyia spp.*), distributed worldwide, They are endemic in most parts of the Colombian territory, being cutaneous the most frequent form of the disease, caused mainly by *Leishmania panamensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* borned by *Lutzomyia trapidoi*, *L. spinicrassa*, *L. umbratilis* and *L. longiflocosa* parasites. Diagnosis is based on clinical criteria and confirmed with paraclinical methods. Current first-line treatment in Colombia is pentavalent antimonials, drugs with safety concerns and recent reports of reduced efficiency in the last years. This has prompted research of complementary and alternative therapeutic options such as imiquimod, omeprazole,

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

<sup>2</sup> MD, M.Sc.,DrSc Farmacéuticas(C). Docente de Farmacología, Facultad de Medicina, UMNG.

<sup>3</sup> Q.F.,DrSc Farmacéuticas. Docente de Farmacología, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Néstor David Caicedo Buitrago. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3 No. 49 -00. Correo electrónico: u0401070@unimilitar.edu.co

vaccination, azoles (ketoconazole and fluconazole), nitric oxide (NO), thermotherapy, larvotherapy (*Lucilia sericata*) and azithromycin, some of which have shown clinical efficacy. The need and feasibility of the use of these therapies in our country should be evaluated, yet more clinical studies are required to support the inclusion of these medicines within the therapeutic regimens for cutaneous leishmaniasis in Colombia.

**Keywords:** Colombia, *Leishmania*, cutaneous leishmaniasis, therapeutics, meglumina antimoniate.

## DEFINICIÓN, AGENTE ETIOLÓGICO Y CICLO BIOLÓGICO

Se conoce la Leishmaniasis como un conjunto de enfermedades infecciosas, antropozoonóticas ocasionadas por protozoos flagelados del género *Leishmania*, adquirida tras la picadura de un insecto flebótomo infectado, los encontrados en América pertenecen al género *Lutzomyia* (1-3).

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

| Familia: <i>Trypanosomatidae</i><br>Género: <i>Leishmania</i> |   |                                    |  |
|---|---|------------------------------------|--|
| Subgénero:<br><i>Leishmania</i>                               | Especies  | Subgénero:<br><i>Viannia</i>       | Especies   |
| Complejo<br><i>L. donovani</i>                                | <i>L. donovani</i><br><i>L. infantum</i><br><i>L. chagasi</i>   |                                    |  |
| Complejo<br><i>L. tropica</i>                                 | <i>L. tropica</i><br><i>L. major</i><br><i>L. aethiopica</i><br><i>L. killicki</i>                                | Complejo<br><i>L. braziliensis</i> | <i>L. panamensis</i><br><i>L. braziliensis</i><br><i>L. guyanensis</i><br><i>L. peruviana</i><br><i>L. colombiense</i><br><i>L. equatorensis</i><br><i>L. lainsoni</i> |
| Complejo<br><i>L. mexicana</i>                                | <i>L. mexicana</i><br><i>L. amazonensis</i><br><i>L. garnhami</i><br><i>L. pifanoi</i><br><i>L. venezuelensis</i> |                                    | <i>L. naiffi</i><br><i>L. shawi</i>  |

El ciclo de vida comienza en los macrófagos de los huéspedes vertebrados (animales o humanos), donde los amastigotes se reproducen intracelularmente por división binaria, la elevada replicación rompe las células y los protozoos liberados invaden rápidamente otros macrófagos. La hembra vectora pica la piel del vertebrado formando una lesión con sangre y macrófagos, este material es succionado y al llegar a la luz del tubo digestivo del mosquito los parásitos cambian a la forma de promastigotes, que se replican por división binaria y se alojan en las glándulas salivales del insecto. Este proceso de transformación, replicación y migración tarda alrededor de 10 días. Cuando el flebótomo encuentra un nuevo vertebrado para alimentarse de su sangre, regurgita el parásito embebido en saliva,

ésta tiene efectos inmunomoduladores que favorecen la infección; después de la picadura los promastigotes se unen al macrófago induciendo su fagocitosis y posterior cambio a amastigotes al interior del fagolisosoma. Otras formas de transmisión son la parenteral (transfusiones) y la congénita (transferencia madre-hijo) (1-3).

## Fisiopatología y Epidemiología

La presentación clínica de la enfermedad varía de acuerdo a la especie del parásito, la respuesta inmune del huésped y el estado evolutivo de la enfermedad. Las condiciones medioambientales de cada región determinan el vector transmisor y por consiguiente la especie infectante. En Colombia el vector pertenece al género *Lutzomyia*, del cual se han descrito 133 especies. La respuesta inmune del hospedador es polarizada por Th1 confiriendo resistencia mediada por interferón gamma (IFN $\gamma$ ), y por Th2, generando susceptibilidad dada por la acción de las interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10) (1,2).

En el caso de la forma cutánea de la enfermedad, la activación de la respuesta inmune genera una reacción inflamatoria en el tejido conectivo con la formación de una pápula y posterior necrosis de la dermis y ulceración, que singularmente es indolora, redondeada, de bordes elevados, eritematosos, con fondo granuloso limpio y base infiltrada; esta lesión genera atrofia cutánea y la desaparición de la epidermis, se puede presentar acantosis y en algunos casos vegetaciones. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y pueden cicatrizar en semanas, meses o persistir por años; los protozoarios pueden invadir conductos linfáticos ocasionando linfangitis y linfadenitis (1,3).

La Leishmaniasis es un problema de salud pública a nivel mundial, debido a que es endémica en regiones tropicales y subtropicales de 88 países en 4 continentes (América, Europa, África y Asia). La principal limitación en su distribución geográfica está dada por la distribución del vector. Se calcula una prevalencia mundial aproximada de 20.000.000 y una incidencia anual de 2.000.000 de nuevos casos para Leishmaniasis Cutánea (LC) y 500.000 para Leishmaniasis Visceral (LV). Más del 90% de los casos de LV ocurre al sur de Asia,

en la región oriental de África y en el continente Americano (principalmente en el noreste de Brasil) siendo los únicos microorganismos causantes *L. donovani* y *L. infantum*. De la LC más del 90% de los casos ocurre en Afganistán, Argelia, Irak, Irán, Pakistán y Siria en el viejo mundo y en Brasil y Perú en el nuevo mundo (2-5).

En Colombia durante la década de los 90 se notificaban alrededor de 6.500 casos nuevos por año, y para el 2007 se llegó a cerca de 14.000; la enfermedad es endémica en casi todo el territorio nacional, exceptuando a San Andrés Islas y Bogotá D.C.; se estima que en nuestro país hay más de 12.000.000 de personas en riesgo. Se presentan las 3 formas clínicas de la enfermedad, siendo la más frecuente LC seguida por la LM y LV respectivamente; esta última es endémica principalmente en el Valle del Río Magdalena y sus afluentes (3,5,6).

La especie de *Leishmania* más ampliamente diseminada en Colombia es *L. panamensis* cuyo principal transmisor es *Lutzomyia trapidoi*, también se encuentran *L. braziliensis* que tiene como vector importante *Lutzomyia spinicrassa* y con menos frecuencia se encuentran *L. guyanensis*, *L. amazonensis* y *L. colombiensis* cuyos vectores son *Lutzomyia umbratilis*, *L. falviscutellata* y *L. hartmanni* respectivamente, sin embargo esta distribución puede variar de una región geográfica a otra (1,3,6,7).

Rodríguez-Barraquer y cols realizaron un estudio para identificar el agente etiológico de la epidemia peridomiliar que inició en el 2003 en el sur del departamento del Tolima, Colombia. Se identificó en un 94.6% de los aislamientos *L. (V.) guyanensis* y en un 5.4% *L. (V.) panamensis*; el vector implicado en la mayoría de infecciones en esta región es *Lutzomyia longiflocosa* (8).

Durante el año 2009 se notificaron al SIVIGILA (Sistema de Vigilancia en Salud Pública) 15.477 casos, el 98.03% correspondieron a la forma cutánea, el 0.85% a la mucosa y el 0.85% a la visceral; en el 2010 se presentaron 14.856 casos, donde el 98.6% pertenecieron a la LC, 1.1% a Leishmaniasis Mucocutánea (LM) y 0.26% a LV; cabe resaltar que se observa una disminución del 4% entre los dos años. Los pacientes afectados por la LC tenían un rango de edad comprendido entre los 8 meses y los 92 años, promedio de edad de 25.6, con una mayor afectación del género masculino (66.4% de los casos), presentándose la situación más crítica en los departamentos de Antioquia, Meta, Santander, Guaviare, Tolima y Nariño (5,6).

## Diagnóstico

El diagnóstico de la Leishmaniasis se basa en criterios clínicos y epidemiológicos que con una adecuada

anamnesis y un examen físico minucioso permiten establecer un plan diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los pacientes con sospecha de Leishmaniasis. Es indispensable identificar el parásito por alguno de los métodos disponibles para visualizarlo: El examen directo de la lesión y/o biopsia (1,3,9).

## Tratamiento

Las formas cutáneas de Leishmaniasis pueden curar de manera espontánea, dependiendo de la especie y la epidemiología de la infección. Pero en algunas zonas epidemiológicas es necesario evitar que esta afección se prolongue por más de un año, o genere daño dermatológico importante, para esto es necesario optar por un tratamiento farmacológico. La Guía Colombiana de Atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis establece como tratamiento básico los antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina y estibogluconato sódico). Desafortunadamente, este tratamiento parenteral puede generar graves efectos secundarios y resistencia por parte del microorganismo, ante lo cual esta misma propone un protocolo, en el que el paciente pueda disponer de otras alternativas (3,10,11).

En Colombia la primera línea de tratamiento recomendada para la forma cutánea de la enfermedad es el antimoniato de meglumina por vía intravenosa o intramuscular a dosis de 20 mg/kg/día, durante 20 días con tasas de curación entre el 85% y el 95%. Adicionalmente se deben considerar factores como la forma clínica de la enfermedad, la región geográfica, la enfermedad subyacente del paciente, el medicamento más adecuado y la disponibilidad de los mismos (3,10).

Los antimoniales pentavalentes son fármacos que se absorben rápidamente después de su administración intramuscular o intravenosa, y se eliminan en dos fases, una rápida (2 horas) y la otra más larga (mayor a 24 horas). Los antimoniales pentavalentes interfieren con el sistema de óxido – reducción tripanotiona, tiol y glutatión, fundamentales en la formación de ATP del parásito; su eficacia contra diferentes especies puede variar, posiblemente con base en patrones de resistencia farmacológica local. Los índices de curación son, en general, muy buenos. Pocos efectos adversos ocurren en un inicio, pero la toxicidad aumenta en el curso del tratamiento con un pico entre los 7 y 13 días de tratamiento. Son muy frecuentes los síntomas gastrointestinales, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, abscesos estériles y dolor en el sitio de inyección. Con menor frecuencia y en especial en tratamientos prolongados o con la administración intravenosa continua pueden ocurrir cambios electrocardiográficos, como prolongación del intervalo QT, que pueden generar arritmias (3,10,11).

Antes de iniciar el tratamiento, a todo paciente se le debe realizar una evaluación clínica de rutina con base en las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento, y en los antecedentes personales del paciente, con el fin de establecer el estado de salud del paciente y de acuerdo a este confirmar con pruebas la presencia de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, debido al potencial de toxicidad de los antimoniatos pentavalentes sobre el hígado, páncreas, riñón y corazón, por lo que en determinados casos se indica la solicitud de prueba de embarazo, electrocardiograma, aminotransferasas y pruebas de función renal, como depuración de creatinina (3,10,11).

El isotionato de pentamidina es una alternativa para el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea frente al fallo del estibogluconato sódico o en pacientes que presenten alguna contraindicación a los antimoniales. Es utilizado en Asia para el tratamiento de Leishmaniasis visceral, se ha demostrado su eficacia y seguridad en la Leishmaniasis cutánea por *L. panamensis* y *L. braziliensis*, pero en la especie donde se han observado los mejores resultados es en *L. guyanensis*. Es un fármaco que debe ser administrado por vía intramuscular, a una velocidad lenta, en una dosis de 4mg/Kg/día durante 4 días. En estudios recientes se ha reportado resistencia a la pentamidina, y entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran el dolor y edema en el sitio de aplicación, abscesos, mareo, fiebre, cefalea, adinamia, náuseas y dolor articular; y entre los más severos están la hipotensión aguda, la hipoglicemia y la prolongación del intervalo QT (3,10,11).

Otro de los fármacos usados en el tratamiento de la Leishmaniasis es la miltefosina, un medicamento antiparasitario utilizado en Asia para el tratamiento de Leishmaniasis visceral, mientras que en Colombia ha demostrado eficacia entre el 84% al 91% en Leishmaniasis cutánea por *L. panamensis*, pero pobres resultados sobre *L. braziliensis* por lo que se reserva para pacientes que tengan contraindicado el uso de antimoniales, que hayan presentado falla al tratamiento con estos fármacos o que presenten dificultad en la disponibilidad del recurso tanto farmacológico como humano necesario para la administración y supervisión el tratamiento. La miltefosina se administra por vía oral en cápsulas de 50 mg y su dosificación es entre 1.5 y 2.5 mg/kg/día, sin exceder los 150 mg/diario, ya que sobre esta dosis aumenta su toxicidad. Presenta efectos adversos leves que incluyen náuseas, vómito y diarrea, y severos como reacciones alérgicas sistémicas (3,10,11).

Los objetivos del tratamiento de la Leishmaniasis son prevenir la morbilidad, acelerar la curación clínica, reducir las cicatrices, alcanzar la curación parasitológica, prevenir recidivas, prevenir la diseminación y evitar la resistencia del microorganismo frente al fármaco utiliza-

do; con el fin de alcanzar los criterios de curación de la Leishmaniasis cutánea como son la epitelización total de la lesión y aplanamiento del borde activo de la úlcera, la desaparición de la induración de la base de la lesión, la cicatrización de la herida y la desaparición de la linfangitis en caso de que haya ocurrido (3,10,11).

## Terapias Alternativas y Complementarias

### Imiquimod

El imiquimod es una molécula inmunomoduladora de tipo amina imidazoquinolina sintética, que ejerce su efecto como ligando sobre receptores similares a los "Toll" (TLR), generando el incremento en la producción de distintas citocinas, como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL1, IL6, IL8, IL10 e IL12. El imiquimod está indicado para el tratamiento de verrugas genitales o perianales, en queratosis actínica y para el carcinoma de células basales nodulares y superficiales. Se cree que por la unión a TLR7 y 8, en células dendríticas y monocitos, activa el factor nuclear kappa- $\beta$  (Nf-k $\beta$ ) y el factor de transcripción AP-1 induce la respuesta inmune tipo Th1, que a su vez, estimula la muerte intracelular de los parásitos de *Leishmania spp.*, lo que favorece la resolución de la enfermedad (11,12).

Se ha informado que la adición de imiquimod al antimonio de meglumina mejora la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento para LC. Arévalo y cols realizaron un estudio piloto donde se comparó el tratamiento inicial de Leishmaniasis cutánea con antimonio de meglumina y el imiquimod, en monoterapia y en combinación. El estudio se realizó en el Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú entre Agosto y Octubre de 2005. Se reclutaron 20 pacientes distribuidos en 3 grupos: el primer grupo recibió terapia de imiquimod en crema al 7.5%, administrado tópicamente interdiario por 20 días, el segundo grupo recibió antimonio de meglumina 20 mg/kg/día, por vía intravenosa (IV), por 20 días, y el tercer grupo recibió la terapia combinada de imiquimod y antimonio de meglumina. Los resultados mostraron que para el día 10 se evidenciaba reducción en el tamaño de la lesión en los 3 grupos, pero más en los pacientes tratados con la terapia combinada ( $p=0.05$ ); al terminar el tratamiento el 33%, 57% y 72% de pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente presentaban curación clínica de la enfermedad, y luego de tres meses de seguimiento estaban curados el 57% de los pacientes del grupo 2 y el 100% de los pacientes del grupo 3. De los pacientes del grupo 1 ninguno se curó de la enfermedad al cabo de los 3 meses de seguimiento. En este estudio, la terapia combinada con imiquimod y antimonio de meglumina mostró ser más eficaz que la monoterapia para el tratamiento de la LC con reciente diagnóstico, causada por especies de *Leishmania* endémicas en Perú (subgénero *Viannia*) (12).

En otro estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, realizado en Lima y Cusco – Perú por Miranda-Verastegui y cols, se probó en 80 pacientes la terapia combinada de imiquimod crema al 5% aplicada sobre la lesión 3 veces por semana durante 20 días con antimonio de meglumina a dosis estándar (20 mg/kg/día) frente al antimonial más placebo. A pesar que la terapia combinada mostró una mayor tasa de curación en comparación con la monoterapia: 58% y 75% respectivamente, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.098$ ). De igual forma, no se observó diferencia al comparar las curvas de Kaplan-Meier obtenidas para los dos grupos ( $p=0.174$ ). El análisis de resultados reveló que la terapia combinada generaba mayores beneficios en regiones geográficas donde la presencia de *L. braziliensis* era mayor (13).

### **Omeprazol**

El omeprazol es un compuesto utilizado en el tratamiento de enfermedades gástricas, en especial la prevención de la úlcera péptica, que actúa inhibiendo la bomba  $K^+/H^+$ -ATPasa, y la anhidrasa carbónica de la mucosa gástrica (10).

El ambiente ácido de las vesículas fagolisosomales en los macrófagos infectados es un medio adecuado para la supervivencia de los parásitos. El omeprazol altera este entorno al inhibir la bomba de protones, lo que disminuye la acidez del medio y reduce la viabilidad de los amastigotes. Esta reducción llega a ser hasta del 90% cuando el pH es de 5.5, que se obtiene con una concentración de 150 micromolar de omeprazol (14).

El estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en Isfahán, Irán, por Nilfroushzadeh y cols comparó la monoterapia con antimonio de meglumina en administración IM en dosis bajas a 30 mg/kg/día y estándar a 60 mg/kg/día, frente a la terapia combinada de antimonio de meglumina 30 mg/kg/día por vía IM con omeprazol 40 mg por vía oral para el tratamiento de Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania major* en 150 pacientes por dos meses (14).

Las tasas de curación clínicas alcanzadas fueron del 80% con la dosis baja del antimonio de meglumina en monoterapia, 89% con la terapia combinada de omeprazol más antimonio de meglumina y 93% con la dosis estándar del antimonio de meglumina en monoterapia. Los efectos adversos observados fueron mayores con este último régimen, entre los que se cuentan dolor y eritema en región de aplicación, artralgia y mialgias ( $P<0.05$ ) (14).

Los autores concluyeron que la combinación de omeprazol oral y bajas dosis de antimonio de meglumina

puede ser usada como terapia alternativa para la leishmaniasis cutánea en pacientes con historia de enfermedad cardíaca, renal, o hepática. Otras combinaciones que incluyen omeprazol, como rifampicina y omeprazol se están evaluando actualmente considerando la alta efectividad y baja incidencia de efectos adversos de este fármaco (14).

### **Óxido Nítrico (NO)**

El uso de NO se basa en que los promastigotes de *Leishmania spp* son destruidos por los macrófagos mediante la generación de un “estallido respiratorio” que genera concentraciones masivas de NO por medio de citocinas, por tanto, lo que busca la terapia es incrementar el aporte de NO a los macrófagos. Las bases bioquímicas de la citotoxicidad mediada por NO en el parásito dependen de su unión con átomos de hierro presentes en determinadas enzimas esenciales en los ciclos vitales del microorganismo tales como la aconitasa del ciclo del ácido cítrico, el complejo I y II de la cadena respiratoria y la ribonucleotido reductasa para la síntesis de RNA; estas moléculas forman complejos nitrosulfurosos que inactivan la enzima y bloquean los procesos vitales, provocando la muerte del microorganismo (15).

López-Jaramillo y cols realizaron un estudio controlado, doble ciego y aleatorizado, en Santander y Tolima – Colombia, donde se comparó la terapia tópica con parches de NO frente a la administración intramuscular de antimonio de meglumina en pacientes infectados con *L. panamensis*. Se reclutaron 178 pacientes hombres y mujeres mayores de 10 años con diagnóstico parasitológico de Leishmaniasis. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: Un grupo de 90 pacientes recibió antimonio de meglumina 20 mg/kg/día durante 20 días más un parche de placebo por los mismos 20 días, el otro grupo de 88 pacientes recibió terapia tópica con parche de nanofibras de óxido nítrico organizadas en capas, con una liberación aproximada de 3.5 mmol/cm<sup>2</sup>/día durante 20 días y placebo por vía intramuscular 5-20 cc/día por 20 días. Se evaluó clínicamente el progreso a los 21, 45 y 90 días luego de iniciado el tratamiento. La tasa de curación (reepitelización de úlcera) a los 90 días fue de 94.8% para el grupo que recibió antimonio de meglumina y 37.1% para el de NO. El fracaso terapéutico (aumento del tamaño de la lesión mayor al 50% y/o falta de reepitelización al día 90) fue de 5.2% para antimonio de meglumina y 62.9% para NO después de 90 días de seguimiento ( $p=0.0001$ ). Hubo reactivación de la lesión inicial en 3 pacientes del grupo que recibió antimonio de meglumina y en 2 del grupo de NO ( $p=0.5$ ). Los pacientes tratados con NO presentaron una proporción significativamente menor de eventos adversos como fiebre, cefalea, mialgias y artralgias, sin embargo presentaron

más síntomas en el sitio de lesión como dolor y prurito. En el grupo de antimonio de meglumina se observó un incremento significativo de transaminasas y amilasa al final del tratamiento (15).

Aunque la eficacia del NO en la formulación usada fue menor que la esperada, actualmente se enfocan los esfuerzos en aumentar la cantidad de NO liberado en la zona infectada para imitar y complementar la ráfaga de NO liberada por las células del sistema inmune innato en la respuesta a la infección por patógenos (15).

### **Termoterapia**

Se ha encontrado que las especies de *Leishmania*, especialmente las que ocasionan LC son sensibles a la temperatura, por ello se ha empleado el tratamiento con calor aplicado localmente por diferentes métodos como: Agua caliente, ultrasonido y ondas de radio, siempre con un control estricto de la temperatura (máximo 50°C) (16).

Hay indicios de que la termoterapia puede ser una alternativa de tratamiento al antimonio de meglumina para LC; una hipótesis acerca del mecanismo de acción de la termoterapia fue probada por Lobo y cols, quienes evaluaron si la terapia con calor local en la LC generaba las mismas citoquinas que la administración de antimonio de meglumina. Para ello llevaron a cabo un estudio controlado, aleatorizado, donde se reclutaron 37 pacientes, a quienes realizaron pruebas diagnósticas confirmatorias como: Prueba cutánea de Montenegro, serología para amastigotes y biopsia de la lesión. 17 pacientes fueron asignados para recibir termoterapia con aplicador *ThermoSurgery* a 50°C durante 30 segundos, por un único día, previa limpieza con solución salina normal e infiltración con lidocaína al 2%; 20 pacientes se asignaron para recibir antimonio de meglumina por vía intravenosa a dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días. Se midieron los niveles de citoquinas producidas por células mononucleares en sangre periférica en los días 0, 14 y 28 después de iniciado el tratamiento. Para el día 28 el 75% de los pacientes que recibieron termoterapia y 90% de los que recibieron antimonio de meglumina tenían lesiones en proceso de curación. Esto indica que no se observó diferencia estadísticamente significativa en la tasa de curación global en los dos grupos ( $p=0.1261$ ). Un paciente con dos lesiones recibió tratamiento con termoterapia en solo una lesión y la lesión tratada sano tan rápidamente como la no tratada. Ocho pacientes presentaron infección bacteriana luego del tratamiento, 7 del grupo de termoterapia y 1 del grupo de antimonio de meglumina. Entre los días 0 y 28 se observó una disminución en los niveles de  $TNF\alpha$ ,  $INF\gamma$  e IL-5 en los dos grupos. En el grupo de termoterapia  $p=0.016$ ,  $0.025$  y  $0.013$  respectivamente y en el grupo de antimonio de meglumina  $p=0.091$ ,  $0.046$  y  $0.075$

respectivamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IL10 en ninguno de los grupos de tratamiento. Este estudio mostró que con una sola aplicación local de termoterapia en las lesiones de LC se altera la producción de citoquinas sistémicas, en forma similar a la causada con la administración del antimonio de meglumina durante 20 días. No se conoce si la variación de las citoquinas está dada por acción directa del calor o es secundaria al proceso de curación (17).

Por otro lado, Vega y cols realizaron un estudio abierto, comparativo de la eficacia de la termoterapia vs el antimonio de meglumina en pacientes con LC en un contexto operativo en Chaparral – Colombia. En el estudio se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico microscópico de LC por frotis de la lesión y tinción con Giemsa; la caracterización parasitológica de un subgrupo de muestras reveló la presencia de *L. guayanensis* en el 95% y *L. panamensis* en el 5%. Se asignaron 47 pacientes para recibir terapia de calor local mediante un generador *ThermoMed* a una temperatura de 50°C por 30 segundos en una o más ocasiones dependiendo del tamaño de la lesión, y 60 pacientes para recibir antimonio de meglumina por vía intramuscular 20 mg/kg/día, durante 21 días. El seguimiento de los pacientes se realizó por 100 días, al cabo de los cuales la curación completa, (reepitelización y ausencia de infiltrados), se presentó en 38% de los pacientes en el grupo de termoterapia y 42% en el grupo de antimonio de meglumina ( $p=0.88$ ) (16).

### **Larvas de *Lucilia sericata***

Las larvas de las moscas de la especie *Lucilia sericata* se emplean ampliamente en el tratamiento de lesiones ulcerativas, como la podopatía diabética, la osteomielitis y las úlceras varicosas, dado que esta terapia promueve la cicatrización en presencia de sobreinfección por bacterias resistentes a antibióticos convencionales. A pesar de que no se ha hallado una acción sobre el protozooario *Leishmania* en las lesiones de LC, se sugiere que las larvas poseen enzimas proteolíticas en su saliva que licuan el tejido necrótico para su posterior ingestión, lo que se acompaña con la destrucción del parásito en el tracto gastrointestinal de la larva; adicionalmente las secreciones de las larvas favorecen la granulación tisular y la formación de exudado (18).

Arrivillaga y cols realizaron una prueba de larvoterapia con *Lucilia sericata*, en un modelo animal de hámster con lesiones de LC por *L. amazonensis*, en las que se analizaron los cambios de tamaño, la presencia de edema y secreción antes y después de la larvoterapia (18).

En las dos extremidades traseras de cada animal se generaron lesiones abiertas por infección con *L. ama-*

zonensis. En una de las extremidades se aplicaron larvas estériles a razón de 1 larva por cada 10 mm<sup>2</sup>, cubriéndolas con gasa estéril y dejándolas por 12 h. La lesión de la otra extremidad se empleó como control. Los resultados mostraron que después de las 12 h de tratamiento las lesiones tratadas con larvas presentaron una disminución en el área entre un 80% y un 100% y redujeron las secreciones con relación al control. Luego de 3 meses de seguimiento las lesiones tratadas mostraron debridación total, sin reaparición de la lesión. Ante los resultados promisorios obtenidos en este estudio los autores resaltan el bajo costo (\$0.2 US por larva) y la seguridad de la terapia (18).

### **Azitromicina**

La azitromicina es un antibiótico macrólido, que ha sido usado para tratar una gran parte de las infecciones bacterianas causadas por microorganismos intracelulares, debido a que una dosis única administrada por vía oral pasa rápido a los compartimientos intracelulares (biodisponibilidad oral de 37%, C<sub>max</sub> de 0.4 mg/l, V<sub>d</sub> 33.3 L/Kg), se elimina lentamente por vía biliar (t<sub>1/2</sub> 14 a 40 horas, t<sub>1/2</sub> en tejidos de 2 a 6 días en promedio), mantiene niveles terapéuticos hasta por 5 días y alcanza altas concentraciones en órganos y tejidos, especialmente en células fagocíticas, lo que representa una ventaja para el tratamiento de la Leishmaniasis (10,11).

La azitromicina presenta actividad contra micobacterias atípicas, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* y *Babesia microtti*, y en recientes estudios se evidenció la actividad sobre protozoarios como *Leishmania*. La mayoría de sus efectos secundarios son gastrointestinales, siendo la hepatitis colestásica el más complicado, pero la interrupción del tratamiento por los mismos es poco frecuente (10,11).

Su eficacia se ha evaluado en estudios clínicos como el realizado por Teixeira y cols en un área endémica de Brasil, para *L. braziliensis*, donde 24 pacientes recibieron el fármaco en diferentes dosis y tiempos, y se observó una cicatrización en el 85% de ellos. También se observó la eficacia en otro estudio abierto realizado en Brasil por Krolewiecki y cols, con curación de 16 de 20 pacientes con linfoma cutáneo asociado a úlceras de Leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis*, sin embargo se encontró que el tiempo de curación, la dosis y el número de ciclos requeridos presenta una gran variabilidad entre pacientes. En estudios *in vitro* e *in vivo*, Krolewiecki y cols observaron cierta actividad de la azitromicina frente a *Leishmania major* (19,20).

Estos resultados contrastan con los obtenidos en otros estudios, como el llevado a cabo por Teixeira y cols, en 2002 en la Fundación de Medicina Tropical de Amazonas en Manaus, Brasil, una zona endémica y con presen-

tación activa de la enfermedad, debido a la ampliación de la zona rural y urbana, en el que se seleccionaron 37 pacientes, que fueron tratados con una dosis inicial de 2500 mg de azitromicina, y una dosis de mantenimiento de 500 mg diarios, con un número diferente de ciclos de azitromicina dependiendo del grupo. El análisis de la respuesta al tratamiento con azitromicina mostró mejoría clínica sólo en 8 (22.3%) pacientes, y de éstos 3 (7.3%) presentaron curación total. Al evaluar la seguridad del tratamiento se encontró que 24 pacientes, distribuidos en los tres grupos de tratamiento presentaron efectos adversos leves, que no detuvieron el tratamiento. En el estudio prospectivo realizado en Mashhad, Irán por Layegh y cols, 22 pacientes fueron tratados con una dosis de 500 mg/día de azitromicina. Después de 4 meses de tratamiento 8 (27.6%) pacientes presentaron una mejoría clínica parcial y 3 (10.3%) presentaron una mejoría completa. En Manaus, Brasil, en un estudio realizado entre enero y abril de 2003, 24 pacientes recibieron tratamiento con 500 mg/día de azitromicina por vía oral en el transcurso de uno o dos ciclos de 25 días. De estos 3 (12.5%), presentaron respuesta clínica con curación completa. El 60% presentó reacciones adversas leves, que no interrumpieron el tratamiento (21,22).

El modo de acción exacto de la azitromicina sobre los parásitos de *Leishmania* es aún desconocido, podría ser el efecto directo sobre el parásito o la modulación de la respuesta inmunológica. En otros estudios con otras especies de *Leishmania* se ha mostrado eficacia de la azitromicina, tanto en LC como en LM, pero la eficacia de la azitromicina en el viejo mundo y con relación a otras cepas de *Leishmania* es nula, lo que indica especificidad hacia las especies que se presentan en el nuevo mundo. Durante el seguimiento de los estudios, los pacientes con respuesta clínica presentaron una mejoría temprana y rápida de las lesiones, seguida por una lenta cicatrización, por lo que podría sugerirse un efecto leishmanioestático. No se sabe aún la dosis ideal y el tiempo de tratamiento, pero se sabe que deben ser varios ciclos y varias semanas. Algunos de los estudios reportan efectos adversos leves, que incluyen diarrea, vómito y mareos, que no interrumpen el tratamiento, lo que indica su tolerabilidad y seguridad en la práctica (20,21).

### **Ketoconazol y Fluconazol**

Ciertos medicamentos antifúngicos como los azoles, tienen actividad *in vitro* contra *Leishmania*. De los antimicóticos azólicos, el ketoconazol es un imidazol, cuyo principal efecto es la inhibición de la 14 $\alpha$ -esterol desmetilasa, una enzima CYP microsomal, alterando la biosíntesis de ergosterol, lo que lleva a la acumulación de 14- $\alpha$ -desmetilesteroles, que destruyen el ensamblaje íntimo de acilcadenas de fosfolípidos y alteran las funciones de algunos sistemas de enzimas ligados a membrana. Tiene actividad contra *Candida spp*, *Cryptococ-*

*cus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides spp*, *Paracoccidioides brasiliensis* y hongos de la tiña. En ocasiones se utiliza para inhibir la producción excesiva de glucocorticoides en los pacientes con síndrome de Cushing y está disponible para otros usos de forma tópica (11).

En una serie de 3 casos, 2 pacientes provenientes de Panamá, y uno de Costa Rica, fueron tratados con Ketoconazol oral 600 mg/día. Los tres pacientes presentaron curación, mostrando una tasa de curación del ketoconazol de un 100% para *Leishmania panamensis* (23).

El ketoconazol oral en dosis de 600 mg/día comparado contra placebo presentó tasas de curación de un 30% para *Leishmania braziliensis*, y de un 89% para *Leishmania mexicana*. En dosis de 800 mg/día de Ketoconazol, se observó una tasa de curación del 100% para *Leishmania mexicana*, y un 25% para *Leishmania braziliensis*, en un estudio que incluyó 121 pacientes tratados por 6 meses. También se han realizado estudios de comparación de ketoconazol 600mg/kg/día y estibogluconato sódico para tratamiento de *Leishmania panamensis*, en los que se obtuvieron tasas de curación de 76% y 68% respectivamente (24,25).

En el estudio desarrollado por El-Sayed y cols la combinación de estibogluconato sódico intralesional con ketoconazol 20mg/kg/peso día y 600mg/kg/día respectivamente, fue más efectiva, (92% de curación), que el estibogluconato sódico intralesional en monoterapia, (58% de curación), y más seguro que la combinación estibogluconato sódico intramuscular más estibogluconato sódico intralesional (26).

El fluconazol es un biazol fluorado, se absorbe casi por completo en el tubo digestivo, con concentraciones plasmáticas entre 4 a 8 ug/ml después de dosis repetidas de 100 mg, su excreción renal contribuye a  $\geq 90\%$  de la eliminación, el  $t_{1/2}$  es de 25 a 30h, y se difunde con facilidad en líquidos corporales  $V_d$  4.3; es empleado para candidiasis, criptococosis y otras micosis como la meningitis por coccidioides (11).

La eficacia clínica del fluconazol en el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea causada por distintas especies, evaluada en estudios con datos limitados ha sido variada. El perfil de seguridad y las características farmacocinéticas del fluconazol como larga vida media, alta solubilidad en agua y una concentración en piel 10 veces mayor que el plasma, lo convierten en una terapia alternativa con potencial (27).

### **Vacuna**

Como parte del programa de Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales de la Organización

Mundial de la Salud, se han llevado a cabo varios estudios aleatorizados de vacunas, ya que la Leishmaniasis cutánea es considerada un buen candidato para el control por vacuna (28,29).

En uno de estos estudios Nascimento y cols, describen una nueva vacuna, de la segunda generación de vacunas de Leishmaniasis, llamada LEISH-F1+MPL-SE, la cual está compuesta por proteínas recombinantes del microorganismo y un agonista TLR-4. En un estudio aleatorizado 44 pacientes fueron asignados para recibir la vacuna, el coadyuvante MPL-S, o el placebo, en todos los casos en combinación con antimonio de meglumina a 20 mg/kg/día por 20 días. Para el día 84 las tasas de curación por criterios clínicos fueron del 80% en los pacientes con la vacuna más el coadyuvante y los antimoniales (IC: 63-93%), del 50% con solo adyuvante y antimoniales (IC: 23-85%), y del 38% de los pacientes con placebo y antimoniales (14-77%). El tiempo de curación con la vacuna fue más corto que el necesario en los otros dos grupos ( $p=0.01$ ), y se encontró que la vacuna disminuye el uso de quimioterapia después del día 84 para el resto de los pacientes ( $p=0.08$ ) (28).

En contraste con estos resultados, la evaluación de la vacuna Leishvacin<sup>®</sup>, compuesta por proteínas inmuno-génicas de promastigotes de *Leishmania amazonensis* en un estudio aleatorizado en el que participaron 66 pacientes infectados con *Leishmania spp*, distribuidos en tres grupos de estudio: El primero recibió tratamiento con antimonio de meglumina, el segundo con Leishvacin<sup>®</sup> y el tercero tratamiento combinado de antimonio de meglumina + Leishvacin<sup>®</sup>, mostró que después de 20 días de tratamiento no hay diferencia significativa en los porcentajes de linfocitos CD3+ y CD4+ presentados por los pacientes de los 3 grupos de tratamiento ( $p=0.05$ ) y se presentó una disminución en el recuento de linfocitos CD8+, característicos en la respuesta Th1, en los pacientes tratados con Leishvacin<sup>®</sup> comparados con los pacientes en el grupo de antimonio de meglumina (29).

### **Conclusiones**

Las estrictas condiciones de almacenamiento, las frecuentes reacciones adversas, la toxicidad potencial, la necesidad de toma de paraclínicos previos a la medicación, las contraindicaciones, la mala adherencia al tratamiento, la eficacia variable y recientemente reducida de los antimoniales pentavalentes, han llevado a la búsqueda y experimentación de nuevas terapias para el tratamiento de la LC.

Dentro de las terapias complementarias disponibles para uso en Colombia se encuentra el Imiquimod (ALDARA<sup>®</sup>), medicamento no incluido en el plan obligatorio

de salud (POS) aunque de venta libre, indicado en el tratamiento de verrugas genitales y perianales. El imiquimod ha demostrado mayor eficacia en terapia combinada con antimonio de meglumina (GLUCANTIME®) en LC ocasionada por parásitos con distribución en nuestro país. El omeprazol no ha demostrado mejorar la eficacia o reducir la toxicidad por los antimoniales pentavalentes; la terapia combinada de estibogluconato sódico (PENTOSTAM®) intralesional con ketoconazol vía oral ha mostrado adecuada eficacia y seguridad, el empleo de otros azoles como el fluconazol, aún no revela un efecto significativo. El uso de la vacuna (Leishvacin®) como protocolo para el tratamiento de la Leishmaniasis implica una relación costo-beneficio desfavorable en nuestro medio, es necesario ampliar los estudios de la vacuna para justificar su uso.

Como tratamientos alternativos se encuentran las larvas de *Lucilia sericata*, que han mostrado en estudios en animales una gran eficacia para el tratamiento de la LC por *L. amazonensis*, es una terapia económica, segura y fácil de adquirir. El uso de los parches de NO aunque ha mostrado en los estudios una reducción de las reacciones adversas frente al antimonio de meglumina, presenta bajas tasas de curación; adicionalmente el medicamento en ésta forma farmacéutica no es de amplia comercialización, se tendrá que esperar a futuros estudios donde se evalúe la terapia con diferentes dosis en un mayor número de pacientes esperando mejores resultados. La termoterapia ha mostrado resultados alentadores con tasas de curación cercanas a la del antimonio de meglumina, demostrando efectos sistémicos, con reducción significativa de reacciones adversas, requiere un uso preciso por la necesidad de control estricto de la temperatura con el empleo de distintos instrumentos para la aplicación de calor. La azitromicina ha mostrado resultados contradictorios y aún se desconocen la dosis y el tiempo de tratamiento para ejercer un posible efecto leishmanioestático.

Es necesario reevaluar los protocolos de tratamiento de Leishmaniasis en Colombia teniendo en cuenta los perfiles de resistencia del parásito en nuestro país y a las nuevas opciones terapéuticas alternativas y complementarias.

## Referencias

1. Botero, D. Leishmaniasis. En: *Parasitosis humanas*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas. 2005. p:8-261.
2. Herwaldt B. Leishmaniosis. En: *Harrison, principios de medicina interna*. México D.F: McGraw-Hill. 2009. p:1296-1300.
3. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de la Protección Social, Colombia. Guía de atención clínica integral del paciente con leishmaniasis, 2010.
4. Murray P, Rosenthal S, Pfaller A. Protozoos sanguíneos y tisulares. En: *Microbiología médica*. Barcelona: Elsevier. 2009. p:845-848.
5. Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Colombia. Informe Epidemiológico Nacional, 2009.
6. Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Colombia. Informe Epidemiológico Nacional, 2010.
7. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de la Protección Social, Colombia. Guía, protocolo para la vigilancia en salud pública de leishmaniasis. 2010.
8. Rodríguez I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, et al. Etiologic agent of an epidemic of cutaneous leishmaniasis in Tolima, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):276-82.
9. Nakkash C, Sarhane K, Jammoul A, Fakkoury R, knio K. Atypical systemic leishmaniasis to be considered in the differential of patients presenting with depressed immunity. *Neglected tropical diseases*. 2012;6(8):1782-1787.
10. Katzung B. Farmacología Básica y clínica. 8ª ed. Mexico. Manual Moderno. 2009.
11. Brunton L, Parker K. The pharmacological Basis of therapeutics. 12 ed. Estados Unidos. McGrawHill. 2011.
12. Arevalo I, Tulliano G, Quispe A, Spaeth G, Matlashewski G, Llanos A, et al. Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1549-54.
13. Verastegui C, Tulliano G, Gyorkos T, Calderon W, Rahme E, Ward B, et al. First-line therapy for human cutaneous leishmaniasis in Peru using the TLR7 agonist imiquimod in combination with pentavalent antimony. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(7):e491.
14. Nilforoushzhadeh M, Jaffary F, Ansari N, Siadat A, Nilforoushan Z, Firouz A. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Vector Borne Dis*. 2008;45:287-291.
15. López P, Rincón M, García R, Silva S, Smith E, Kampeerapappun P, et al. A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (V) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):97-101.
16. Vega J, Sánchez B, Montero L, Montaña R, Mahecha M, Dueñas B, et al. The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparative observational study in an operational setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(7):703-6.
17. Lobo I, Soares M, Correia T, de Freitas L, Oliveira M, Nakatani M, et al. Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(7):642-9.
18. Arrivillaga J, Rodríguez J, Oviedo M. Preliminary evaluation of maggot (Diptera: Calliphoridae) therapy as a potential treatment for leishmaniasis ulcers. *Biomedica*. 2008;28(2):305-10.
19. Teixeira A, Paes M, Guerra J, Prata A, Silva M. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishman-

- iasis in manaus, am, Brazil. *Revista Medicina Tropical e infectologia*. 2008;50(3):157-160.
20. Krolewiecki A, Romero H, Cajal S, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of american cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania Braziliensis*. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;77(4):640-646.
  21. Teixeira A, Paes M, Guerra J, Prata A, Silva-Vergara M. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, am, Brazil. *Revista Medicina Tropical e infectologia*. 2007;49(4):235-238.
  22. Layegh P, Yazdanpanah M, Vosugh E, Pezeshkpoor F, Shakeri M, Moghiman T. Efficacy of azithromycin versus systemic Meglumine Antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;77(1):99-101.
  23. Ramanathan R, Talaat K, Fedorko D, Mahanty S, Nash T. A species-specific approach to the use of non-antimony treatments for cutaneous leishmaniasis. *Tropical medicine Journal*. 2011;84(1):109-117.
  24. Metropoulos P, Cabrejos P, Teitelman L, Gallardo B, Ocampo C. Tratamiento de la leishmaniasis cutánea andina con ketoconazol en dos zonas de alta incidencia en el departamento del Amazonas. *Revista Médica Hered*. 2002;13(4):144-147.
  25. Navin T. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus Ketoconazole for treating cutaneous Leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*. 1992;165(3):528-34.
  26. El-Sayed M, Anwar A. Intralesional sodium stibogluconate alone or its combination with either intramuscular sodium stibogluconate or oral ketoconazole in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a comparative study. *Journal Europe Academy Dermatology venereology*. 2010;24(3):335-340.
  27. Alraji A, Ibrahim E, De Vol E, Khairat M, Faris R, Maguire J. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmaniasis major. *Revista de Pediatría de Atención primaria*. 2002;12:891-895.
  28. Nascimento E, Fernandes D, Vieria E, Campos A, Ashman J, Alves F, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1 + MPL-SE vaccine when used in combination with meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Vaccine*. 2010;28:6581-6587.
  29. Botelho A, Mayrink W, Oliveira R. Alterations in phenotypic profiles of peripheral blood cells from patients with human American cutaneous leishmaniasis following treatment with an antimonial drug and vaccine. *Acta Tropica*. 2009;112:143-148.

## ANEMIA FERROPÉNICA EN LA POBLACIÓN ADOLESCENTE

PAOLA E. FALLA<sup>1</sup>, PAOLA A. SACRISTÁN<sup>2</sup>, SANDRA L. RODRÍGUEZ MARTÍN<sup>3</sup>

### Resumen

La anemia ferropénica es la forma más común de anemia en todo el mundo. Aunque la etiología es multifactorial, la deficiencia final de hierro suele ser el común denominador. Esta deficiencia es ocasionada principalmente por falta de ingesta en la dieta, pérdida crónica de sangre y una disminución en su absorción intestinal. La utilización adecuada de la historia clínica, el examen físico completo y la realización de pruebas de laboratorio de tamizaje, permiten identificar su causa y llegar al diagnóstico fácilmente. La mayoría de estudios epidemiológicos centran su atención en la población infantil de 6-24 meses de edad y mujeres en estado de embarazo donde su prevalencia es cercana al 20%. Sin embargo se ha descuidado a la población adolescente, donde múltiples factores de riesgo promueven la deficiencia de este mineral y finalmente el estado anémico, alcanzando valores de prevalencia importantes convirtiéndose igualmente en un problema de salud pública.

**Palabras Clave:** Anemia, prevalencia, deficiencia, hierro, adolescente.

## IRON DEFICIENCY ANEMIA IN TEEN POPULATION

### Abstract

Iron deficiency anemia is the most common form of anemia worldwide. Although the etiology is multifactorial, the final iron deficiency is usually the common denominator. This deficiency is mainly caused by lack of dietary intake, chronic blood loss and decreased intestinal absorption. Proper use of clinical history, physical examination and laboratory testing screening, let identify its cause and easily reach the diagnosis. Most epidemiological studies focus their attention in children 6-24 months of age and pregnant women in a state where its prevalence is around 20%. However it has neglected the adolescent population where multiple risk factors promote the deficiency of this mineral and finally the anemic state, reaching values of significant prevalence also becoming a public health problem.

**Keywords:** Anemia, prevalence, iron, deficiency, teen.

### Introducción

La anemia es uno de los problemas de salud pública más importantes, especialmente en países en vía de desarrollo. Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2004, aproximadamente 2000 millones de personas se encontraban en un estado anémico en el mundo. La etiología de esta entidad puede

ser multifactorial, pero la utilización adecuada de la historia clínica, el examen físico completo y la realización de pruebas de laboratorio de tamizaje, permiten identificar la causa y llegar al diagnóstico fácilmente (1,2).

A pesar de que se conoce su causa y se dispone de eventos preventivos de bajo costo no se ha podido superar este problema el cual persiste en la actualidad.

<sup>1</sup> Estudiante V semestre de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Estudiante VIII Semestre de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> M.Sc., Ph.D, Doctora en educación. Universidad Santo Tomás, Magister en Ciencias Biológicas Universidad de los Andes, Esp. En laboratorio de Hematología, Docente facultad de Medicina, UMING.

Se destaca en la mayoría de la literatura que las poblaciones más vulnerables a desarrollar anemia por deficiencia de hierro comprenden a los niños entre 6-24 meses de edad y a las mujeres en estado de embarazo en donde se hace responsable del 20% de todas las muertes fetales (2).

Sin embargo, no existen estadísticas muy claras sobre la prevalencia de anemia en la población adolescente, donde se hace evidente la presencia de desórdenes alimenticios que fácilmente provocarán el desarrollo de una deficiencia de hierro y por lo tanto la aparición del estado anémico. En Colombia, el estudio sobre la prevalencia de anemia en la población adolescente se encuentra desactualizado (1999) y con cierto desinterés epidemiológico, por lo que se hace necesario llamar la atención hacia la población joven, detectar sus factores de riesgo, prevenir la aparición de anemia por deficiencia de hierro y establecer programas de prevención (3).

### Definición

El estado anémico se define por la OMS como una condición en la cual el contenido de hemoglobina en la sangre está por debajo de los valores considerados normales, los cuales varían con la edad, el sexo, el embarazo y la altitud en la que habita el individuo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Factores de corrección para hemoglobina y hematocrito según altitud donde habita el individuo.

| Altitud (msnm) | Factor de corrección |                 |
|----------------|----------------------|-----------------|
|                | Hemoglobina (01)     | Hematocrito (%) |
| <915           | 0,0                  | 0,0             |
| 915-1.219      | +0,2                 | +0,5            |
| 1.220-1524     | +0,3                 | +1,0            |
| 1.525-1.829    | +0,5                 | +1,5            |
| 1.830-2.134    | +0,7                 | +2,0            |
| 2.135-2.439    | +1,0                 | +3,0            |
| 2.440-2.744    | +1,3                 | +4,0            |
| 2.745-3.049    | +1,6                 | +5,0            |
| >3.049         | +2,0                 | +6,0            |

Tabla modificada de Fernández N, Aguirrez B. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2006;46(2):311-317.

En otros términos, se define como una disminución de la masa eritrocitaria o de la concentración de hemoglobina mayor de dos desviaciones estándar con respecto a la media para cada grupo etario (Tabla 2) (4,5).

### Etiología

Aunque la causa de la deficiencia de hierro se considere multifactorial, se pueden distinguir algunas condiciones que culminan en su mayoría en la aparición de esta

alteración, en donde la gran mayoría desencadenan el desarrollo de la anemia ferropénica de manera inevitable (Tabla 3) (6).

**Tabla 2.** Valores normales de Hemoglobina, Hematocrito y Volumen Corpuscular Medio en adolescentes y adultos (VCM).

| Edad (años)   | Hemoglobina (g/dl) |      | Hematocrito (%) |     | VCM ( $\mu^3$ ) |     |
|---------------|--------------------|------|-----------------|-----|-----------------|-----|
|               | Media              | 2DS* | Media           | 2DS | Media           | 2DS |
| <b>12-14</b>  |                    |      |                 |     |                 |     |
| Mujer         | 13,5               | 12,0 | 41              | 36  | 85              | 78  |
| Hombre        | 14,0               | 15,5 | 43              | 37  | 84              | 77  |
| <b>15-17</b>  |                    |      |                 |     |                 |     |
| Mujer         | 14,0               | 12,0 | 41              | 36  | 87              | 79  |
| Hombre        | 15,0               | 13,0 | 46              | 38  | 86              | 78  |
| <b>18-19</b>  |                    |      |                 |     |                 |     |
| Mujer         | 14,0               | 12,0 | 42              | 37  | 90              | 80  |
| Hombre        | 16,0               | 14,0 | 47              | 40  | 90              | 80  |
| <b>&gt;20</b> |                    |      |                 |     |                 |     |
| Mujer         | 14,0               | 12,0 | 44              | 35  | 90              | 80  |
| Hombre        | 17,0               | 13,0 | 47              | 39  | 90              | 80  |

Tabla modificada de Fernández N, Aguirrez B. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2006; 46 (2):311-317.

\* 2DS: Dos desviaciones estándar

**Tabla 3.** Causas principales de la deficiencia de hierro. Elaborada por los autores.

|   |
|---|
| Pérdidas sanguíneas                             |
| Desviación del hierro materno al feto/Lactancia |
| Consumo insuficiente de hierro                  |
| Mala absorción de hierro                        |
| Hemólisis intravascular con hemoglobinuria      |
| Combinaciones de las anteriores                 |

Por su parte, en las causas de la anemia se incluyen: la pobre ingesta dietaria de macro y micronutrientes (desnutrición), la excesiva pérdida de sangre (hemorragia), la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) y el incremento de los requerimientos durante ciertos estadios de la vida; algunos de los nutrientes más frecuentemente involucrados en su causa son: el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12 (7,8).

### Patogenia

La anemia ferropénica en forma lenta progresa por estadios que en términos fisiológicos se superponen uno del otro; se puede describir entonces esta deficiencia como una secuencia de etapas que concluyen en la aparición de la anemia ferropénica (9,10).

1. Agotamiento de hierro: Disminución o ausencia del hierro almacenado. Se caracteriza por una reducción de la ferritina sérica bajo el nivel normal (deficiencia

latente de hierro). El desarrollo de los eritrocitos es normal debido a la reserva de hierro del cuerpo, la cual es suficiente para mantener los compartimientos de transporte y funcionalidad de la fase. En el extendido de sangre periférica no se evidencia deficiencia de hierro ni tampoco los pacientes presentan síntomas de anemia (9).

2. Deficiencia de hierro: Disminución o ausencia del hierro almacenado con concentración sérica baja de hierro y de saturación de la transferrina. Al progresar el déficit (etapa II), se compromete el aporte de hierro a los tejidos afectando así la eritropoyesis. La anemia sobre los valores de hemoglobina, aun no es evidente, aunque esta pueda empezar a descender y en ocasiones pueden empezar los síntomas inespecíficos (10).
3. En forma precoz muestra un aumento de la concentración sérica del receptor de transferrina y más tarde se añaden la reducción de la saturación de la transferrina y un aumento en la protoporfirina eritrocitaria libre. En esta etapa se aprecia una reducción de la síntesis de hemoglobina, sin embargo su concentración aún no cae por debajo del límite normal (9).
4. Anemia por deficiencia de hierro: Presenta reservas de hierro disminuidas o ausentes, una concentración baja de hierro sérico y de la saturación de la transferrina; la hemoglobina y el hematocrito están bajos en relación con los valores de referencia. Se evidencian niveles muy bajos de ferritina con niveles elevados de PEL (Protoporfirina Eritrocitaria Libre) y de los receptores de transferrina. En esta etapa se compromete la síntesis de hemoglobina. Ante la depleción completa de hierro los eritrocitos no se desarrollan con normalidad, aumentando con esto la mitosis y promoviendo la producción de células de menor tamaño (microcíticas e hipocrómicas), además los pacientes presentan síntomas inespecíficos y específicos del estado anémico (6,9,10,19).

### Manifestaciones Clínicas

La mayoría de los individuos con anemia están asintomáticos y se diagnostican al realizar un cuadro hemático rutinario. Los síntomas y signos clínicos, cuando ocurren, están relacionados con la causa subyacente de la anemia, el tiempo de evolución y la intensidad del déficit eritrocitario (11,17,18).

Dentro de estos síntomas sobresalen la disnea, la astenia, adinamia y cefalea de intensidad variable, junto con signos clínicos importantes como cianosis, coiloni-quia, lengua roja, lisa y estomatitis, palidez generalizada, soplos cardíacos e hipotensión los cuales son vistos en estadios avanzados de la enfermedad (10,12,13).

Adicionales a los típicos de anemia, no siempre se correlacionan la disminución del hematocrito y la hemoglobina con la severidad de los síntomas. Se puede presentar irritabilidad, los niños pueden presentar periodos de atención disminuida, pobre respuesta a los estímulos sensoriales, retardo en el desarrollo y en los logros conductuales, así como retraso en el crecimiento longitudinal.

La pica, antojo de comer sustancias inusuales como: tierra, tiza, hielo, yeso, virutas de la pintura, bicarbonato de sosa, almidón, pegamento, moho, cenizas de cigarrillo, papel o cualquier otra cosa que no tiene en apariencia, ningún valor alimenticio. Es una manifestación característica y típica de población infantil pero también es vista en adolescentes donde se adicionan los trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, retardo mental) y de la alimentación (anorexia nerviosa, bulimia, desórdenes obsesivos compulsivos de la alimentación) los cuales son un factor de riesgo sumamente importante para el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro (14).

### Diagnóstico por Laboratorio

En el análisis de la cantidad de hierro disponible en el individuo se pueden utilizar tres tipos de evaluaciones: la clínica, la dietética y la bioquímica. Las dos primeras como una ayuda para establecer una primera sospecha de la deficiencia y la tercera que permitirá establecer el diagnóstico definitivo (10,15,16).

### Cuadro Hemático

- a. A nivel de línea roja, Wintrobe describe una anemia microcítica-hipocromica basado en el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y el valor medio de hemoglobina (HCM) mientras que Bessman la refiere microcítica heterogénea de acuerdo al VCM y el Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE). Por su parte la presencia de reticulocitos normales o disminuidos, con ovalocitosis y eliptocitos permite identificar y medir la actividad de la medula ósea durante el transcurso de esta patología.
- b. En la línea blanca, se puede observar en unos pocos casos la presencia de leucopenia.
- c. La línea plaquetaria se evidencia trombocitopenia, se desarrolla en alrededor de un cuarto de los niños con deficiencia de hierro, pero es poco frecuente en adultos. Trombocitosis se encuentra en la tercera parte de los niños, pero es muy frecuente en adultos, por lo general secundaria a pérdida sanguínea activa crónica como mecanismo de compensación.

### Médula Ósea

La relación mieloide/eritroide es variable, los sideroblastos se encuentran ausentes, y se observa disminución de la hemosiderina en los macrófagos mediante tinción de azul de Prusia (10).

### Perfil de Hierro

**Etapa 1:** No se presentan alteraciones visibles en pruebas convencionales como el cuadro hemático.

**Etapa 2:** Existe una deficiencia de hierro, como se explicó anteriormente en esta etapa aparece una disminución o ausencia del hierro almacenado con concentración sérica baja de hierro y de saturación de la transferrina. Al progresar el déficit, se compromete el aporte de hierro a los tejidos afectando así la eritropoyesis (Tabla 5) (1).

**Tabla 5.** Valores compatibles con un estado de deficiencia de hierro sin anemia

| Estado clínico                   | Marcadores hematológicos |             |         |                   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------|---------|-------------------|
|                                  | Hb (g/dl)                | VCM $\mu^3$ | ADE (%) | Reticulocitos (%) |
| Normal                           | >11                      | 70-100      | < 15    | 1-5               |
| Depleción del hierro             | Normal                   | Normal      | Normal  | Normal            |
| Deficiencia de hierro sin anemia | Normal                   | Normal      | Normal  | Normal            |

| Estado clínico                   | Ferritina sérica ( $\mu\text{g/dl}$ ) | Hierro sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ) | TIBC ( $\mu\text{g/dl}$ ) | Saturación transferrina |
|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Normal                           | 100-/+60                              | 115+/-50                           | 330+/-30                  | 35+/-15                 |
| Depleción del hierro             | <20                                   | <115                               | 360-390                   | <30                     |
| Deficiencia de hierro sin anemia | 10                                    | <60                                | 390-410                   | <20                     |

Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, ADE: ancho de distribución eritrocitaria, TIBC: capacidad total de fijación a transferrina. Tabla modificada de Donato H. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch. Argent Pediatr. 2009; 107(4): 353-361

**Etapa 3:** Presenta reservas de hierro disminuidas o ausentes, una concentración baja de hierro sérico y de la saturación de la transferrina, la hemoglobina y el hematocrito están bajos en relación con los valores de

**Tabla 6.** Valores compatibles con anemia ferropénica.

|                    | Hb (g/dL) | VCM (p) | ADE (%) | Reti. (%) | Ferritina sérica (pg/dl) | Hierro sérico (pg/dl) | TIBC (1.1g/dl) | Saturación transferrina |
|--------------------|-----------|---------|---------|-----------|--------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
| Normal             | >11       | 70-100  | < 15    | 1-5       | 100-1+60                 | 115+1 -50             | 330+/-30       | 35+/-15                 |
| Anemia ferropénica | <11       | < 70    | >15     | <1        | <10                      | < 40                  | 410            | <10                     |

Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, ADE: ancho de distribución eritrocitaria, TIBC: capacidad total de fijación a transferrina. Tabla modificada de Donato H. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch. Argent Pediatr. 2009;107(4):353-361.

referencia. Se evidencian niveles muy bajos de ferritina con niveles elevados de PEL (Protoporfirina Eritrocitaria Libre) y de los receptores de transferrina (Tabla 6) (1,6,16,17).

### Estudios Especiales

- Sangre oculta en heces, la pérdida gastrointestinal es la causa más frecuente en varones
- Macrófagos cargados de hemosiderina en esputo, si se presenta sangrado intrapulmonar
- Detección de hemosiderina urinaria
- Algunos índices corpusculares por citometría de flujo (6).

### Diagnóstico Diferencial

Existen diversas patologías que al igual que la anemia ferropénica cursan en su estudio morfológico de forma microcítica-hipocrómica (Tabla 7) (13,18).

### Tratamiento

La primera medida terapéutica para la deficiencia de hierro es tratar la causa subyacente, como uncinarias, tumores o úlceras. El objetivo principal es la recuperación de las cifras de hemoglobina para mejorar su estado clínico y reducir las complicaciones y mortalidad evitando transfusiones innecesarias en muchos casos. Es necesario el agregado de un suplemento dietario para reponer los depósitos de hierro del organismo. La administración de hierro (oral y parenteral) y agentes estimuladores de la eritropoyesis representan las dos medidas más utilizadas (2,19).

Estos suplementos deben tomarse con el estómago vacío, para aumentar al máximo su absorción. Sin embargo, muchos pacientes sufren efectos colaterales, como náuseas y estreñimiento, que llevan a dejar el tratamiento de lado. El profesional de la salud debe estar pendiente de que se cumpla el esquema de reposición de hierro, el cual suele durar entre 6 meses o más. Se pueden llegar a presentar casos raros en los que la absorción intestinal de hierro esta alterada, como sucede en la aclorhidria gástrica, puede optarse por la administración parenteral de dextranos de hierro, aunque los efectos colaterales de este tratamiento son notables (5,20).

**Tabla 7.** Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas.

| Estudio                            | Anemia ferropénica | Beta talasemia heterocigota | Anemia de la inflamación | Alfa talasemia | Anemia sideroblástica | IRIDA* |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|--------|
| Ferremia                           | D                  | N                           | N                        | N              | A                     | D      |
| Capacidad total de saturación      | A                  | N                           | N / D                    | N              | N/D                   | N/     |
| Porcentaje de saturación           | D                  | N                           | N/ D                     | N              | A                     | D      |
| Ferritina Sérica                   | D                  | N                           | A                        | N              | A                     | N      |
| Protoporfirina libre eritrocitaria | A                  | N                           | N                        | NN             | N                     | N      |
| Hemoglobina A2                     | N/D                | A                           | N                        | N              | N                     | N      |
| Hemoglobina F                      | N                  | N/A                         | N                        | N              | N                     | N      |
| Hemosiderina en médula ósea        | D                  | N                           | N/A                      | N              | A                     | D      |
| Prueba terapéutica                 | +                  | -                           | -                        | -              | -                     | -      |

N: Normal; D: Disminuido; A; Aumentado.

\* Siglas en inglés de Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (Anemia Por Deficiencia de Hierro Refractaria al Hierro).

Tabla modificada de Donato H. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch. Argent Pediatr. 2009; 107(4): 353-361.

La respuesta al implemento de las diversas medidas terapéuticas dependerá de diversos factores (Tabla 5) (6,9,11).

**Tabla 8.** Respuesta fallida al tratamiento de la anemia ferropénica. Realizada por los autores.

|  |
|--|
| Preparación oral equivocada  |
| Hemorragia descontrolada   |
| La terapia no fue lo suficientemente prolongada para producir una respuesta  |
| Deficiencias concomitantes (Vit B12, Ácido Fólico, hormona tiroidea)   |
| Enfermedades concomitantes que limitan la respuesta eritropoyética (inflamación, infección, neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad renal). |

## Prevalencia de Anemia en Población Adolescente

Actualmente la anemia se considera un importante problema de salud pública en el mundo. Esta entidad en su mayoría es ocasionada por una deficiencia del hierro nutricional que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta aproximadamente a dos billones de personas a nivel mundial (más del 30% de la población mundial). Se destaca además que el hierro es el único mineral deficiente en los países industrializados (1).

En Latinoamérica por su parte, se establece una prevalencia de anemia ferropénica de 20% en población adolescente. En Colombia, la prevalencia de anemia ferropénica se ha incrementado progresivamente desde 1965 alcanzando en 1999 el 0,6% junto con una deficiencia de hierro cercana al 5% (4).

La deficiencia de hierro es uno de los padecimientos crónicos más frecuentes en los humanos. De un tercio a un quinto de las mujeres sanas en edad reproductiva en Estados Unidos, presenta ausencia de almacenamiento de hierro y 10% tiene anemia por deficiencia de hierro,

que también es frecuente en lactantes y adolescentes. La anemia ferropénica es la más común y afecta al 3% de los lactantes y al 2% de las mujeres adolescentes (1,6,13,21).

## Repercusión de la Anemia en la Población Adolescente

La deficiencia de hierro como se ha descrito no es solo un estado simple de deficiencia, afecta también diferentes órganos y otras funciones orgánicas, produciendo trastornos no hematológicos que aumentan la tasa de morbilidad en la infancia, bajo rendimiento en la escala de desarrollo y trastornos del aprendizaje con inadecuados logros educacionales (4,5,19).

Se puede presentar, disfunción neurológica con disminución del desempeño intelectual. La disminución del rendimiento durante el ejercicio físico, se presenta en niños y en adultos jóvenes. La atrofia de la mucosa oral y gastrointestinal también se puede presentar. La secreción de ácido gástrico se puede encontrar disminuida, y con frecuencia es irreversible (6).

Se han descrito alteraciones de la actividad física del individuo en especial aquella que afecta su motricidad. Además algunas alteraciones en la inmunidad celular y en la capacidad bactericida de los neutrófilos, así como una mayor susceptibilidad a las infecciones especialmente del tracto respiratorio, disminución de la termogénesis, alteraciones funcionales e histológicas del tubo digestivo, falla en la movilización de la vitamina A hepática, mayor riesgo de parto prematuro y de morbilidad perinatal, menor transferencia de hierro al feto, disminución de la velocidad de crecimiento, alteraciones conductuales y del desarrollo mental y motor, velocidad de conducción más lenta de los sistemas sensoriales auditivo y visual, y reducción del tono vagal (2).

Aunque el hierro está presente en abundantes cantidades en la naturaleza, la deficiencia ocurre con mayor frecuencia de lo esperado al encontrarse la mayor parte de este mineral en forma férrica de difícil absorción y, por tanto, poco biodisponible. El hierro hemo, de origen animal, es la forma más fácilmente absorbible, con una biodisponibilidad 2 a 3 veces mayor que la del hierro no hemo (20,21).

La escasez de carne en la alimentación de una gran proporción de la población del mundo, en especial en la población adolescente, donde inician algunas tendencias a disminuir los productos derivados de origen animal, hace en su mayoría, las dietas estén basadas en cereales, vegetales y carbohidratos complejos. Sin embargo, se asocian otros factores a la deficiencia de hierro como la edad, sexo, estado nutricional y pérdidas hemáticas, parasitosis intestinal y divertículo de Meckel, así como procesos infecciosos crónicos y anemias hereditarias que generan poblaciones más susceptibles a esta deficiencia (9,12,13).

### Conclusiones

La anemia se considera un problema común a nivel clínico en todo el mundo y de gran importancia para la salud pública, en especial en los países en vías de desarrollo. Siendo una de las más prevalentes la anemia por deficiencia de hierro, esta patología se presenta principalmente en grupos vulnerables como infantes, mujeres en gestación y adolescentes.

Aunque la carencia de hierro es la causa principal de anemia, actualmente es considerada una enfermedad de origen multifactorial, que puede ser ocasionada por enfermedades infecciosas y otras carencias nutricionales como la deficiencia de vitamina A y ácido fólico, las cuales merecen especial atención en el diagnóstico y control de la anemia nutricional.

La anemia por deficiencia de hierro, se produce por disminución o ausencia de este mineral para la síntesis del grupo HEM, generalmente se debe a pérdida de sangre o a la carencia de hierro en la nutrición. Lo anterior produce en los estadios más avanzados, la presentación de una anemia microcítica-hipocrómica con alteración de las pruebas del perfil de hierro según la etapa de enfermedad.

En el diagnóstico, Los estudios de hierro son esenciales para determinar la fase de la enfermedad y a su vez se usan para hacer el diagnóstico diferencial de otras entidades clínicas que tengan que ver con alteraciones del metabolismo del hierro y que presenten similitudes en las pruebas de tamizaje; entre estas podemos mencionar la anemia de trastornos crónicos, las talasemias y las anemias sideroblásticas.

Este tipo de anemia afecta en mayor proporción a niños de 6 a 24 meses de edad y a mujeres en estado de embarazo donde se hace responsable de un gran porcentaje de la mortalidad materno infantil. Sin embargo, en la población adolescente alcanza cifras importantes de presentación junto con factores de riesgo adicionales que empeoran el pronóstico y resolución del estado anémico.

La detección temprana de la disminución de las reservas de hierro podría contribuir como estrategias de salud para la prevención de los trastornos del desarrollo físico e intelectual causado por la falta de este mineral. Para ello, no solo es necesario promover el incremento en la alimentación del aporte de hierro sino también incorporar la suplementación con múltiples nutrientes.

### Referencias

1. Fernández N, Aguirre B. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2006;46(2):311-317.
2. WHO: World Health Organization [Internet]. Suiza: Department of Nutrition for Health and Development (NHD). C2014. World Health Organization. [cited 2014 May 18]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>
3. Salamero M, Baranda L, Mitjans A, Baillés E, Càmarà M, Parramon G, et al. Estudio sobre la salud, estilos de vida y condicionantes académicos de los estudiantes de medicina de Cataluña. Fundación Galatea. 2012,1:1-60.
4. Winocur D, Ceriani J, Imach E, Otasso J. Prevalencia de anemia en niños pre- escolares y escolares con necesidades básicas insatisfechas. Medicina. 2004;64(6):481-486.
5. Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler M, Lolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica. 2013;98:845-853
6. Lichtman M, Kenneth K, Thomas K, Josef P, Marcel L. Williams Manual de hematología. Octava edición. Mc Graw Hill. México. 2014. p:45-54.
7. Donato H. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch. Argent Pediatr. 2009;107(4):353-361.
8. López D, Benjumea M. Atención integrada de las enfermedades prevalentes de la infancia- AIEPI, para ferropenia en niños. Revista Salud Pública. 2011;13(1).
9. Ortega P, Leal J, Amaya D, Chávez C. Anemia y depleción de las reservas de hierro en adolescentes de sexo femenino no embarazadas. Revista Chilena de Nutrición. 2009;36(2):111- 119.
10. Jaime J, Gómez D. Hematología: la sangre y sus enfermedades. Tercera edición. Mc Graw Hill. México. 2012. p:22-25
11. Fonseca A, García E, Nuño M. Varón con anemia ferropénica severa con uncinariasis. An. Med. Interna. 2006;23(9).
12. Loreto M, Zubarew T, Silva P, Romero M. Prevalencia de riesgo de trastornos alimentarios en adolescentes mujeres

- escolares de la Región Metropolitana. *Revista Chilena de Pediatría*. 2006;77(2):153-160.
13. Hillman R, Ault K, Rinder H. Hematología en la práctica clínica. Cuarta edición. MC Graw Hill. México. 2007. p:53-64
  14. Chen M, Su T, Chen Y, Hsu J. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *Bio med Central Psychiatry*. 2013;13:161-169.
  15. Vila M, Quintana M. Ingesta de hierro dietario en mujeres adolescentes de instituciones educativas. *An Fac Med*. 2008;69(3):172-175.
  16. González S, Núñez J, González B. Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine*. 2012;11(20):1202-1211.
  17. Ortiz I, Paredes J, López A, Moreno E. Protocolo diagnóstico de sospecha de alteración en el metabolismo del férrico en el adulto. *Medicine*. 2012;11(19):1177-1181.
  18. William G. Anemia and Iron deficiency-New therapeutic targets in heart failure?. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2475- 2477.
  19. Moráis A, Dalmau J. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño, repercusiones y prevención. *Anales de Pediatría*. 2011;74(6):1-10.
  20. Ferreira M, Silva M, Bertolino C. Anemia and Iron Deficiency in School Children, Adolescents, and Adults: A Community-Based Study in Rural Amazonia. *American Journal of Public Health*. 2007;97(2):237-239.
  21. Grandez J, Cervantes G, Castro J. Anemia en mujeres en edad fértil de la comunidad nativa Espeñeja-Palma, Real, Madre de Dios, Perú. *Rev med Hered*. 2013;24(1):1-8.

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A INTERNET: ASPECTOS PSICOFISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

NATALIA BUITRAGO RICAURTE<sup>1</sup>, ALAIN RIVEROS RIVERA<sup>2</sup>

### Resumen

Quienes desarrollaron hace medio siglo la red Arpa nunca imaginaron el impacto que tendría sobre el destino de la humanidad. Ahora podemos vivir el fenómeno del Internet con solo acceder a un buscador, una red social e incluso nuestro correo electrónico. Internet se ha convertido en un servicio de fácil acceso para cualquier usuario, debido a la amplia y rápida adopción de la tecnología World Wide Web, que permite a los usuarios encontrar rápidamente la información distribuida alrededor del mundo. Un ejemplo claro es nuestro país, donde 8 de cada 10 personas tienen acceso a este servicio para el desarrollo de diversas actividades virtuales como: diligencias financieras, recreativas, educativas, sociales y sobretodo la búsqueda constante de renovación de sus herramientas tecnológicas. Sin embargo, pese a que es evidente su creciente popularidad simultáneamente han emergido los problemas que surgen en cuanto al uso de Internet. Uno de ellos, la adicción a Internet, ha llamado especialmente la atención en la última década debido al impacto que tiene en la población en cuanto a la transformación de las relaciones sociales, los cambios en los estilos de vida e incluso en la morbilidad y mortalidad secundarias a las alteraciones en la dinámica del sistema de recompensa cerebral. Con la presente revisión se busca abordar el fenómeno adictivo a Internet desde su definición, los aspectos neurobiológicos generales y su relación con el uso inadecuado de Internet para finalmente entender cómo podría estudiarse en nuestra población.

**Palabras Clave:** Internet, adicción, uso inadecuado de Internet, neurobiología, sistema de recompensa.

## INTERNET ADDICTION NEUROBIOLOGY: PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

### Abstract

About half a century ago, those who developed The Harp network, never imagined the impact it would have on the fate of humanity. Now we can live the Internet phenomenon with just get online on a searcher, a social networking and even in our email. Internet has become an easily accessible service to any user, due to the widespread and rapid adoption of World Wide Web technology, which allows users to quickly find the information distributed around the world. A clear example is our country, where 8 in 10 people have access to this service for the development of various activities in a virtual way: as financial errands, recreational, educational, social and the constant search for renewal of its technological tools. However, despite its increasing popularity is evident that have emerged simultaneously issues that arise in the use of Internet. One of this is the Internet addiction that has drawn special attention in the last decade due to the impact on the

---

<sup>1</sup> XII Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> Docente Facultad de Medicina, UMNG; Pontificia Universidad Javeriana

\* Correspondencia: natibuitragori@hotmail.com, alainriveros@gmail.com

population in terms of the transformation of social relations, changes in lifestyles and even morbidity and mortality secondary to dynamic changes in brain reward system. This review seeks to address the addictive Internet phenomenon since its definition, general neurobiological aspects and its relation to the misuse of the Internet to finally understand how it could be studied in our population.

**Keywords:** Internet, addiction, misuse of the Internet, neurobiology, reward system.

## Introducción

Es probable que desde la introducción de Internet en la década de los sesenta como herramienta de comunicaciones en el ámbito militar nunca se llegó a dimensionar el impacto que tendría en las generaciones futuras en cuanto al desarrollo económico, académico e incluso en la transformación de las relaciones sociales. Posterior a su utilización en el campo militar, la red Arpa pasó a manos de las universidades durante los años setenta y durante varios años sólo fue utilizada por investigadores. El 24 de octubre de 1995, el Consejo Federal de Red (FNC, por sus siglas en inglés) acuñó el término Internet como sistema global de información que comenzó como una creación de un pequeño grupo de investigadores para convertirse en un éxito comercial. En la actualidad, Internet se ha convertido en un servicio de fácil acceso para cualquier usuario, debido a la amplia y rápida adopción de la tecnología *World Wide Web*, que permite a los usuarios encontrar rápidamente la información distribuida alrededor del mundo (1).

El fenómeno que ha significado Internet se hace evidente en las telecomunicaciones, los negocios, la educación y el entretenimiento. Con más de 200 millones de usuarios que van en incremento, se ha convertido en la segunda tecnología más usada en todo el mundo, después de la telefonía móvil. Estando disponible en todos los países se emplea para la búsqueda de información, comunicaciones en línea, transacciones financieras, ventas al público, servicios sexuales y juegos, entre otras muchas aplicaciones conocidas (2). En Colombia el acceso a Internet se ha descrito en 8 de cada 10 personas encontrándose que el 54% de quienes tienen acceso se conectan al menos una vez al día y dentro de los principales usos están el envío de correos electrónicos en un 84%, la entrada a redes sociales en un 73%, el uso de buscadores en un 63%, el acceso a páginas de vídeos y música en un 54%. La mayoría de colombianos tienen un perfil digital alto, es decir que realizan gran cantidad de actividades vía virtual dentro de las que se incluyen diligencias financieras, recreativas, educativas, sociales y sobretodo la búsqueda constante de renovación de sus herramientas tecnológicas (3).

Sin embargo, pese a que es evidente su creciente popularidad simultáneamente han emergido problemas en cuanto al uso del Internet. Uno de ellos la adicción al

Internet ha llamado especialmente la atención en la última década debido al impacto que tiene en la población en cuanto a la transformación de las relaciones sociales, los cambios en los estilos de vida e incluso en la morbilidad y mortalidad secundarias a las alteraciones en la dinámica cerebral. Con la presente revisión se busca abordar el fenómeno adictivo a Internet: su definición, los aspectos neurobiológicos generales y su relación con el uso inadecuado de Internet para finalmente entender cómo podría estudiarse en nuestra población.

## Definición

La adicción a Internet fue estudiada por primera vez en 1996 por la Asociación Americana de Psiquiatría en un estudio que revisó más de 600 casos de usuarios inadecuados de Internet que mostraban signos clínicos de adicción, medidos a través de una versión adaptada de los criterios DSM-IV para la ludopatía. Desde entonces se han realizado diversos estudios que abordan diferentes aspectos de este trastorno; en los primeros se intentaron definir y caracterizar los patrones de comportamiento que diferencian un usuario con patrón de uso normal con respecto a uno compulsivo. Después de más de una década de describirse esta alteración no existe una definición precisa para el diagnóstico de lo que se denomina comúnmente como “Adicción a Internet” (4).

Existen muchos foros y discusiones de expertos a este respecto donde refieren que los usuarios inadecuados de Internet o los posibles adictos aunque presentan características conductuales diferentes comparten algunas características con las adicciones ya conocidas como tolerancia, conflicto, abstinencia, alteración del estado de ánimo y recaída. Por lo tanto el término apropiado para categorizar este trastorno es el “uso inadecuado de Internet”, definido como una conducta en la que los sujetos tienen un estado psicológico, mental, emocional, escolarístico, ocupacional y social alterado por el uso del Internet (5). Para categorizar los usuarios existen diversas herramientas de las que la más utilizada en el momento es el Test de Adicción a Internet (AIT) que fue propuesta en el 2004 por Widyanto & McMurren y ha sido adoptada en Estados Unidos, Francia e Italia por proveer mayor aplicabilidad y la mejor correspondencia con lo que significa ser un usuario con abuso leve, moderado o severo (6). Dicha prueba consta de 20 pre-

guntas con 6 opciones de respuesta las cuales darán un puntaje específico que después de la sumatoria de estos ítems se categoriza como normal (0–30 puntos), leve (31–49 puntos), moderado (50–79 puntos), severo (80–100 puntos) (ver anexo 1).

## Epidemiología

La prevalencia del desorden por uso inadecuado de Internet varía ampliamente entre diferentes culturas y sociedades, ya que los investigadores utilizan diferentes instrumentos para su categorización y por ello es más complejo agrupar los trabajos de manera consistente. A pesar de estas dificultades, a nivel mundial se reporta una prevalencia general de 6-35%, siendo la prevalencia más alta en el continente asiático con un 18% y la más baja tiene asiento en el continente europeo con una prevalencia del 9% (7). A nivel latinoamericano, existe solamente un estudio peruano que reporta una prevalencia general del 7% (8). El grupo etario que menos tasas de adicción presenta es el conformado por adolescentes entre 12 y 15 años con una prevalencia de 5% y el que mayor tasa presenta es el de estudiantes universitarios con un porcentaje de 18% (7,8).

## Modelos Neurobiológicos de Adicción

Para la interpretación neurobiológica de las adicciones, se entienden éstas como una compulsión relacionada a una actividad específica o el abuso de una sustancia que conlleva a consecuencias devastadoras en los aspectos físicos, mentales, sociales y económicos de un individuo. Se manifiesta en la esfera psicológica o física haciéndose evidente cuando el adicto experimenta síntomas de abstinencia como lo son la depresión, las recaídas, el insomnio y la irritabilidad (9).

## Neurobiología de las Adicciones

### Modelos Animales

Varios paradigmas del comportamiento animal se han empleado para entender las bases neuronales que se involucran en la adicción principalmente las alteraciones del afecto y los efectos de recompensa que incluyen la autoestimulación, la autoadministración y el condicionamiento de preferencia de lugar. En este último, las propiedades de recompensa de una sustancia están asociadas con las características particulares de un ambiente dado de modo que posterior al condicionamiento los animales prefieren pasar más tiempo en el ambiente relacionado con la sustancia, bajo estos principios se desarrollan estudios de biología molecular que han identificado procesos reguladores que ocurren después de la administración de una droga a nivel de receptores y su asociación con proteínas señalizadoras. Para este fin se emplean modelos murinos en los que se modifica genéticamente su repertorio de receptores

o transportadores según el objetivo de investigación, de modo que se identifiquen procesos que en un determinado momento podrían extrapolarse al modelo humano (10).

### Teoría del Sistema de Recompensa

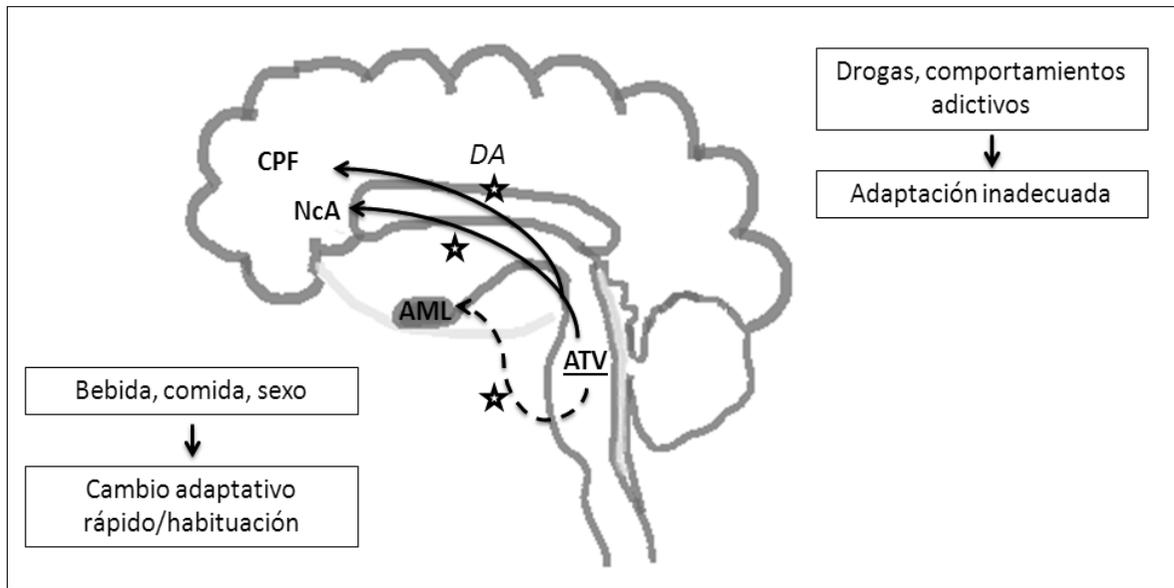
El sistema de recompensa es un circuito neuronal que se ha visto implicado en el reforzamiento, la memoria y las respuestas condicionadas asociadas a los cambios emocionales y motivacionales que se presentan durante síndrome de abstinencia y las recaídas. El circuito mesocortical dopaminérgico incluye proyecciones desde el área tegmental ventral (TVA) hacia la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal y el cíngulo, está involucrado con la experiencia conciente de los efectos de sustancias psicoactivas, comportamientos adictivos, las recaídas y las compulsiones. Los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales dopaminérgicos operan en paralelo e interactúan entre sí y con otras áreas denominadas la amígdala extendida que se constituye por proyecciones desde neuronas gabaérgicas desde el núcleo acumbens (NAc) hacia el área tegmental ventral (VTA) y la corteza prefrontal además de proyecciones glutamatérgicas desde la corteza prefrontal hacia el NAc y el VTA (11).

La importancia del sistema dopaminérgico se encuentra en que tanto las recompensas naturales (la comida, la bebida y el sexo) como las artificiales (las drogas de abuso y los comportamientos adictivos) estimulan la liberación de dopamina (DA) desde las neuronas del VTA hacia el NAc lo que causa euforia y reforzamiento del comportamiento. En el caso de los reforzadores naturales existe un cambio adaptativo rápido o habituación después de unas pocas experiencias, mientras que en el caso de reforzadores artificiales este proceso no ocurre y con cada contacto con estos reforzadores se estimula la liberación de dopamina (Ver figura 1).

## Neurotransmisores Implicados

### Noradrenalina (NA)

La noradrenalina (NA) es tanto un neurotransmisor producido en el *Locus Coeruleus* (LC) en el cerebro como una hormona producida en la médula adrenal, la cual se sintetiza a partir de la Dopamina por la acción de la dopamina beta hidroxilasa. La noradrenalina así como la adrenalina (A) son ligandos de los receptores adrenérgicos que son receptores acoplados a proteínas G y pueden ser de dos tipos: beta o alfa, los primeros se dividen en dos grupos los alfa 1 y alfa 2 que a su vez se clasifican como  $\alpha$  1A,  $\alpha$  1B,  $\alpha$  1D,  $\alpha$  2A,  $\alpha$  2B, y  $\alpha$  2C. El grupo de receptores beta adrenérgicos se dividen en receptores b1, b2, y b3. A nivel cerebral el sistema noradrenérgico consiste de dos proyecciones ascen-



**Figura 1. Teoría de la recompensa.** Las dos vías neurológicas descritas en la teoría de la recompensa son la mesocortical (línea continua) y mesolímbica (línea punteada). La primera se origina desde el área tegmental ventral (ATV) de donde se proyectan cuerpos celulares a la amígdala (AML), núcleo accumbens (NcA) y la corteza prefrontal (CPF). El neurotransmisor por excelencia es la Dopamina (DA) que se libera frente a recompensas naturales como artificiales, causando euforia y reforzamiento del comportamiento. En el caso de los reforzadores naturales existe un cambio adaptativo rápido o habitación después de unas pocas experiencias, mientras que en el caso de reforzadores artificiales este proceso no ocurre y con cada contacto con estos reforzadores se estimula la liberación de Dopamina.

dentos principales: el asa noradrenérgica dorsal la cual se origina del LC y se proyecta hacia el hipocampo, el cerebelo, el tronco cerebral y el asa noradrenérgica ventral la cual alcanza numerosos núcleos en el puente y la médula oblonga que se proyectan a su vez hacia el hipotálamo, el tronco cerebral y la amígdala.

Diferentes estudios han demostrado una relación estrecha entre el sistema noradrenérgico y el sistema de motivación y recompensa debido a que niveles elevados de NA pueden regular el sistema de recompensa dopaminérgico cerebral mediante una regulación a la baja de la transmisión dopaminérgica presináptica o una sensibilidad aumentada postsináptica de los receptores  $D_2$  y  $D_3$  (12). También, las funciones noradrenérgicas son críticas en los mecanismos de estrés secundarios a síndrome de abstinencia, como lo demuestran hallazgos en estudios donde al administrar inhibidores de la Dopamina betahidroxilasa, la cual bloquea la síntesis de NA, se atenúan las respuestas estresoras por el abuso de anfetaminas y opiáceos.

El LC regula la actividad de las vías dopaminérgicas ascendentes al conectarse con el área tegmental ventral donde las neuronas noradrenérgicas modulan las tasas de disparo de las células dopaminérgicas mediante receptores excitatorios postsinápticos alfa 1 (13). El LC también regula el sistema mesencefálico dopaminérgico indirectamente influyendo en la vía de la corte-

za prefrontal, al regular la liberación de DA mediante las terminales noradrenérgicas locales; la estimulación eléctrica de las neuronas del LC incrementa tanto la DA como la NA en la corteza prefrontal. Por lo anterior el bloqueo de la liberación de NA se acompaña de bloque en la liberación de DA. En los casos en que el bloqueo noradrenérgico es crónico, el sistema de DA compensa regulando a la alta los receptores postsinápticos dopaminérgicos estableciendo un estado de alta afinidad, lo que resulta en un proceso de hipersensibilidad a los psicoestimulantes y hacia cualquier otra sustancia o comportamiento que incremente los niveles de DA intrasinápticos (14).

### Receptores de Endorfinas y Opioides

La administración de fármacos opiáceos estimula directamente los receptores opioides cerebrales de igual manera a como lo hacen los opioides endógenos que se liberan por estímulos farmacológicos, o la saciedad de sed, hambre o apetito sexual (15).

En concordancia con estos hallazgos, algunos estudios han demostrado que en adictos a la cocaína la disponibilidad de los receptores  $\mu$  está aumentada, lo cual podría correlacionarse con una disminución en la producción de los opioides endógenos. De esta manera, los niveles basales bajos de beta-endorfinas y la subsecuente hipersensibilidad de los receptores  $\mu$  podría

aumentar la vulnerabilidad en las adicciones a cualquier comportamiento que involucra la estimulación de los receptores opioides *miu*.

### Ácido Gama-aminobutírico

El ácido gama-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en el sistema nervioso central, y del cual existen tres clases de receptores identificados: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>. Los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>C</sub> son receptores ionotrópicos, de modo que cualquier molécula que se una a ellos desencadena la apertura directa de canales selectivos de cloro desencadenando una hiperpolarización y por ello una disminución en la probabilidad de activación. Adicionalmente a los sitios de unión activos que presentan estos receptores tipo GABA<sub>A</sub> tienen sitios alostéricos específicos para la unión de diferentes moléculas como lo son las benzodiazepinas, barbitúricos, etanol, esteroides neuroactivos, furosemida y anestésicos inhalados. Los receptores GABA<sub>C</sub> son al parecer variantes de los GABA<sub>A</sub> debido a que son insensibles a los moduladores típicos alostéricos, mientras que los receptores GABA<sub>B</sub> son metabotrópicos con funciones que varían desde apertura de canales de potasio transmembrana, inhibir canales de calcio y reduce la actividad de la adenilato ciclasa (16,17).

En diversos estudios se ha descrito que la administración de antagonistas gabaérgicos en el VTA produce una disminución en el consumo de alcohol pero fuera de esta área no se produce dicho efecto. Estos hallazgos de especificidad neuroanatómica podrían reflejar el papel del VTA en el sistema de recompensa dopaminérgico debido a que las neuronas dopaminérgicas que se proyectan del VTA hacia el NAc se encuentran bajo inhibición tónica controlada mediante receptores GABA tipo A (18). En cuanto al receptor GABA tipo B se ha encontrado que los agonistas atenúan los efectos de reforzamiento de los psicotrópicos, a través de la modulación de la transmisión de DA desde el VTA hacia el NAc y hacia la corteza prefrontal (CPF) puesto que cuando estas neuronas son estimuladas la membrana se hiperpolariza y disminuye sus tasas de disparo; por lo anterior se concluye que un funcionamiento anormal o inadecuado de estas neuronas podría desinhibir las neuronas dopaminérgicas lo que las haría más susceptibles de responder cuando son estimuladas por efectos de reforzamiento, sustancias o comportamientos adictivos.

### Receptores Endocannabinoides y Canabinoides

Hasta el momento se han reconocido dos tipos de receptores de canabinoides, el tipo 1 (CB1) que se encuentra ampliamente distribuido a nivel del sistema nervioso central y el receptor tipo 2 (CB2) el cual se

encuentra tanto en el sistema nervioso entérico como en el inmunológico. La mayoría están acoplados a proteínas G, con un predominio presináptico para los CB1. El sistema de canabinoides está principalmente descrito en el comportamiento alimenticio y sus implicaciones en el sistema de motivación y recompensa regulando los mecanismos de reforzamiento dados por el sistema mesolímbico dopaminérgico (19). Los terminales dopaminérgicos carecen de receptores canabinoides; Sin embargo, estudios han demostrado que la eliminación genética de los receptores CB1 elimina la liberación de DA principalmente en las terminales del área tegmental ventral. Esto último disminuye a su vez la inhibición de la liberación gabaérgica mediada por la liberación de DA lo que al parecer es un factor probable de vulnerabilidad para desarrollar un desorden adictivo.

### Teoría del Afecto Alterado

La regulación del afecto enmarca los procesos neurobiológicos que mantienen los estados emocionales dentro de rangos de intensidad y estabilidad que permiten un funcionamiento adecuado sin estados de angustia abrumadora. Dichos procesos se encuentran alterados en los desordenes adictivos así como en el estrés crónico, la hipersensibilidad al estrés, la depresión y la ansiedad. El estrés es sinónimo de dolor o sufrimiento y se relaciona con una situación tensionante a nivel fisiológico lo cual hace referencia a cualquier estímulo que afecta desfavorablemente a un organismo y sus funciones fisiológicas. En los desórdenes adictivos el estrés tanto fisiológico como psicológico se desarrolla de manera paralela a todo el proceso de adicción y por ello los pacientes con adicción los pacientes experimentan usualmente sensaciones de angustia, depresión, ansiedad que junto a procesos de abstinencia y tolerancia desencadenan la respuesta fisiológica del estrés.

El sistema del estrés está dado por la funcionalidad de dos sistemas que funcionan en una relación paralela: el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema extrahipotalámico. El primero funciona mediante la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF) en el núcleo paraventricular del hipotálamico el cual se encarga de regular la liberación hipofisiaria de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y a nivel suprarrenal de glucocorticoides (especialmente cortisol). En el sistema extrahipotalámico, las neuronas liberadoras de CRF en el núcleo central de la amígdala se proyectan al LC e incrementan las tasas de despolarización de estas neuronas produciendo un aumento en la liberación de NA. El sistema noradrenérgico ascendente tiene como una de sus dianas este sistema de neuronas liberadoras de CRF a en el núcleo paraventricular, las cuales al ser activadas incrementan la actividad del núcleo del tracto solitario (NTS), los núcleos medulares posteriores y el LC. Estos circuitos son los que se manifiestan sistémicamente en

las respuestas al estrés conocidas como lucha o huida. La ansiedad y el estrés crónico producen niveles séricos elevados de cortisol que en diversos estudios han demostrado un aumento en la sensibilidad a las propiedades de reforzamiento del sistema dopaminérgico frente a diversas sustancias lo que incrementa el riesgo de abuso de sustancias y de adicción a las mismas (20,21).

### **Teoría de la Inhibición Alterada del Comportamiento**

El control inadecuado del comportamiento se manifiesta por la impulsividad que se define como la imposibilidad de un organismo de no contenerse de actuar de cierto modo o tomar una decisión precipitada ante la intolerancia frente a una situación. Esta alteración se describe frecuentemente en personas con adicciones y denota una disregulación en los mecanismos neurobiológicos del comportamiento. Uno de los sistemas alterados, el serotoninérgico, se ha descrito ampliamente como el regulador principal de este comportamiento. Algunos estudios han demostrado que los niveles bajos de serotonina a nivel del líquido cefalorraquídeo se asocian con impulsividad y con conductas agresivas en personas con abuso de alcohol (22). El sistema dopaminérgico es otro sistema involucrado en la alteración del comportamiento en las adicciones; la literatura describe que la disminución de la DA en la corteza prefrontal refuerza los efectos de los psicoestimulantes que resultan en la pérdida de inhibición de la corteza mesolímbica y por ende un aumento en la susceptibilidad al abuso de psicoestimulantes y comportamientos alterados dados por la inhibición subcortical del sistema dopaminérgico.

### **Modelos de Estudio de Adicción a Internet**

Varios modelos tratan de explicar la adicción a Internet, siendo uno de ellos el modelo cognitivo-conductual propuesto por Caplan en el 2002 (23), en donde se afirma que la adicción a Internet tiene las propiedades de una adicción típica. Destacan dentro de esos elementos característicos la relevancia, la modificación del estado de ánimo, la tolerancia, el retiro, el conflicto y la recaída. Adicionalmente, se han descrito también dos patrones de uso patológico de Internet: uno específico (juegos, pornografía, comercio de acciones) y uno generalizado que no discrimina páginas o intereses particulares sino simplemente el deseo de estar conectado prefiriendo el mundo virtual al real.

Otra teoría, la de la compensación, sugiere que las personas generan una plataforma virtual como base para sus relaciones sociales en el momento en que su ambiente inmediato no les ofrece las condiciones para establecerlas. Este es el caso de individuos con circunstancias específicas como cuidadores de casas, discapacitados, jubilados, amas de casa o simplemente quienes

tienen dificultades para establecer relaciones con otros (9). Estudios cualitativos han demostrado que existe un mayor uso de Internet en personas que se encuentran deprimidas, estresadas por el trabajo o que por disponibilidad de tiempo carecen de relaciones sociales. Sin embargo, vale la pena aclarar que esta teoría no tiene de momento suficiente evidencia que la soporte (24).

Finalmente, uno de los modelos más interesantes es aquel planteado por parte de investigadores chinos el cual hace un abordaje neuropsicológico. El modelo describe que a pesar de que el principal determinante en las adicciones es el efecto generado por la droga o el comportamiento sobre el sistema nervioso central, también deben tenerse en cuenta otros aspectos como la carga genética, la personalidad y los factores sociales ya que estos pueden ser determinantes en el uso inicial del Internet y en la determinación de la rapidez con que se desarrolle una adicción (25). La Asociación para el Desarrollo de Redes de la Juventud de China (CYAND), la entidad que más ha realizado estudios alrededor de este tópico, declara en su informe de 2005 (26), que una vez sean identificados estos factores determinantes, se podrá evitar la adicción grave a Internet y con ello controlar un fenómeno que tiene relevancia global ya que no solo puede poner en peligro el funcionamiento de los procesos biológicos de un individuo sino también de su interacción social.

### **Neuroevaluación y Adicción al Internet**

Para probar y hacer evidentes los hallazgos previamente descritos se han hecho evaluaciones estructurales (por medios imagenológicos) y funcionales (imagenología en combinación con electrofisiología) sobre las posibles manifestaciones que puedan presentar personas con un uso inadecuado de Internet (27). El electroencefalograma es una herramienta no invasiva mediante la cual se puede acceder a la actividad de la corteza cerebral. Un número determinado de electrodos son fijados en áreas específicas (anterior, posterior, derecha e izquierda) en la cabeza del sujeto. Estos electrodos miden las fluctuaciones de voltaje que se producen por las sinapsis neuronales. Con los potenciales relacionados a eventos, las relaciones entre el cerebro y el comportamiento pueden ser medidas mediante las respuestas electrofisiológicas neuronales a un estímulo determinado (28).

En cuanto a la adicción al Internet se han empleado potenciales relacionados a eventos; uno de ellos, el p300, es un potencial evocado que es registrado como una deflexión positiva de voltaje con una latencia de unos 300 ms en el EEG. La presencia, magnitud, topografía y duración de esta señal sirve para la medición de la función cognitiva de los procesos de toma de decisiones. La onda p300 está compuesta por dos ondas secundarias conocidas como "señales P3a y P3b" (29). La onda P3a se origina en los mecanismos de atención frontal dirigidos por estímulo durante el procesamiento

de tareas, mientras que la P3b se origina en la actividad parietal-temporal asociada con la atención y parece estar relacionada con el consiguiente procesamiento en la memoria. Un estudio realizado en relación a los cambios del p300 y personas con uso inadecuado de Internet mostró que estos individuos tenían latencias de p300 más largas que el grupo control, hallazgos que han sido congruentes con otros estudios hechos a sujetos adictos a drogas, sugiriendo algún tipo de disfunción a nivel cognitivo (30).

Otra medida electroencefalográfica empleada es el N200 el cual es una onda negativa presente a los 200-350 ms posteriores a un estímulo que se registran en regiones cerebrales anteriores. Dentro de las aplicaciones descritas de esta herramienta están la identificación de estímulos, la atención, respuestas inhibitorias motoras, respuestas estereotipadas, tiempo de respuesta, conflicto ante dos tipos de respuestas y la go/No go task, es decir la inhibición o no de respuestas frente a un estímulo de terminado. Un estudio que empleó el N200, mostró que quienes tienen un uso adictivo de Internet presentan amplitudes de N200 menores y P300 mayores en comparación con el grupo control. El estudio concluye que las siguientes son las inferencias aplicables a pacientes con adicción a Internet:

1. Tienen menor activación cerebral en la fase de detección de conflicto.
2. Emplean menores recursos cognitivos para completar la fase final de la inhibición en la fase de detección de conflicto.
3. Usan más recursos cognitivos para completar la fase final de la inhibición.
4. Son menos eficientes en el procesamiento de información.
5. Tienen menor control de la impulsividad (31).

Tomados juntos estos hallazgos, se abre un mundo de posibilidades terapéuticas que buscarán modificar las fases críticas del proceso de adicción y por ello los efectos deletéreos sobre usuarios lábiles.

## Conclusiones

En nuestro país existe un uso casi diversificado de Internet teniendo en cuenta que está dado para 8 de cada 10 personas de las cuales el 54% acceden diariamente a la red, principalmente para enviar correos electrónicos, empleo de buscadores, acceso a redes sociales y multimedia virtual. La mayoría de usuarios en Colombia se denominan de alto perfil virtual lo que confiere a nuestra población un nivel de uso elevado que merece atención en cuanto a si puede o no tornarse problemática. Con la creciente extensión y aceptación de Internet

a nivel mundial han surgido una serie de interrogantes en cuanto a su uso adecuado y las implicaciones que podría tener para sus usuarios a nivel social, psicológico y biológico.

En la última década la adicción a Internet ha llamado la atención de investigadores debido a las observaciones que se han realizado referentes al impacto que tiene en la población en cuanto a la transformación de las relaciones sociales, los cambios en los estilos de vida e incluso en la morbilidad y mortalidad secundarias a las alteraciones en la dinámica cerebral.

El abuso de Internet, al igual que las adicciones clásicamente descritas, se conoce como una compulsión relacionada a una actividad específica o el abuso de una sustancia que conlleva a efectos deletéreos. Se manifiesta en la esfera psicológica o física, haciéndose evidente cuando el adicto experimenta síntomas de abstinencia como lo son la depresión, las recaídas, el insomnio y la irritabilidad. Estas manifestaciones son el evento final en una serie de procesos alterados a nivel cerebral que se producen paralelamente al desarrollo de la adicción.

Los principales sustratos neurobiológicos recaen en circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos que al tener transformaciones en su funcionamiento provocan manifestaciones mentales (en patrones de conductas) y físicas (por modificación del sistema nervioso autónomo). Es bien conocido que la tolerancia y la abstinencia generada por el uso inadecuado del Internet, tiene manifestaciones físicas como la agitación psicomotora, la ansiedad, los pensamientos obsesivos, los movimientos voluntarios e involuntarios además de todo el espectro de manifestaciones relacionadas con la abstinencia que son de predominio simpático (32). Estas manifestaciones autonómicas (Presión arterial, frecuencia cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca, entre otras) podrían ser una fuente esencial para observar y cuantificar las respuestas que presentan los abusadores de Internet, aportando nuevos conocimientos y un mejor entendimiento de este proceso.

Otras herramientas que podrían hacer objetivas las respuestas cerebrales del uso inadecuado al del Internet son los estudios dinámicos cerebrales dentro de los que llama la atención el electroencefalograma por ser un estudio de fácil aplicación, económico y no invasivo. Medidas electroencefalográficas como es el caso del p300 y el N200 han presentado modificaciones en pacientes diagnosticados con adicción a Internet, lo cual confiere una posibilidad como método de estudio indirecto de las respuestas encefálicas frente al abuso de Internet. Sin embargo, pese a las dificultades metodológicas que implica este tipo de estudios, es necesario que hacia el futuro se tome con mayor atención el fenómeno por el posible impacto que podría tener en nuestra población y a nivel mundial.

## Anexo 1

### TEST DE ADICCIÓN A INTERNET

El test de adicción a Internet (TAI) es el primer instrumento validado para acceder a la adicción a Internet (Widyanto & McMurren, 2004). Algunos estudios han encontrado que el TAI confiere una aproximación confiable a las características principales del uso patológico del Internet. La medición se basa en la interacción del usuario con el computador y clasifica el comportamiento aditivo en leve, moderada y severamente alterado. El test puede ser utilizado en el paciente hospitalizado o ambulatorio y adaptarse según las necesidades de cada contexto. Se encuentra validado en inglés, italiano (Ferraro, Caci, D'Amico, & Di Blasi, 2007) y francés (Khazaal *et al.*, 2008); lo que lo hace la primera medición psicométrica internacional.

#### Aplicación

Se emplea un instructivo que guía al paciente para responder un cuestionario de 20 preguntas basado en cinco posibilidades de respuesta. Quienes lo desarrollan pueden enfocar las respuestas según la utilidad que se requiera como uso en línea para propósitos académicos o no académicos. Para realizar la clasificación del nivel de adicción las posibilidades de respuesta se emplean según esta escala:

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| 0 = No Aplicable   | 3 = Frecuentemente |
| 1 = Raramente      | 4 = Usualmente     |
| 2 = Ocasionalmente | 5 = Siempre        |

1. ¿Con qué frecuencia se encuentra con que se queda en línea más tiempo de lo previsto?
1. ¿Con qué frecuencia descuida las tareas del hogar para pasar más tiempo en línea?
2. ¿Con qué frecuencia prefiere la emoción de Internet a la intimidad con su pareja?
3. ¿Con qué frecuencia forma nuevas relaciones con otros usuarios en línea?
4. ¿Con qué frecuencia los demás se quejan con usted acerca de la cantidad de tiempo que pasa en línea?
5. ¿Con qué frecuencia sus calificaciones o tareas escolares se ponen en segundo lugar a causa de la cantidad de tiempo que pasa en línea?
6. ¿Con qué frecuencia revisa su correo electrónico antes de hacer algo más que tuviese que hacer?
7. ¿Con qué frecuencia su rendimiento en el trabajo o la productividad disminuyen por su uso de Internet?
8. ¿Con qué frecuencia se pone a la defensiva o distante cuando alguien pregunta lo que hace en línea?
9. ¿Con qué frecuencia bloquea los pensamientos perturbadores acerca de su vida calmándolos con pensamientos respecto a Internet?
10. ¿Con qué frecuencia nota que se encuentra programando cuándo estará en línea otra vez?
11. ¿Con qué frecuencia usted teme que la vida sin Internet sería aburrida, vacía y sin alegría?
12. ¿Con qué frecuencia usted rompe, grita o realiza un acto molesto si alguien le molesta mientras está conectado?
13. ¿Con qué frecuencia pierde tiempo de sueño por estar conectado a Internet tarde en la noche?
14. ¿Con qué frecuencia se siente preocupado por no tener conexión a Internet o fantasea con estar conectado?
15. ¿Con qué frecuencia se encuentra diciendo: «Sólo unos minutos más» cuando está en línea?
16. ¿Con qué frecuencia fracasa en intentar reducir la cantidad de tiempo que pasa en línea?
17. ¿Con qué frecuencia intenta ocultar el tiempo que ha estado en línea?
18. ¿Con qué frecuencia usted decide pasar más tiempo en línea en vez de salir con los demás?
19. ¿Con qué frecuencia se siente deprimido, malhumorado o nervioso?

*Modificado de idioma original por no encontrarse instrumento validado en español.*

## Referencias

1. Glowinski J. History, structure, and function of the Internet. *Semin Nucl Med.* 1998;28(2):135-44.
2. Semana. Atrapados en la red. Semana [en línea]. 1999 [acceso 6 de marzo de 2007]; 904. Disponible en: [www.semana.com/wf\\_InfoArticulo.aspx?IdArt=37978](http://www.semana.com/wf_InfoArticulo.aspx?IdArt=37978). Acceso 24 Abril de 2013.
3. Ipsos media CT. Primer Gran Estudio Continuo de IPSOS Napoleon Franco sobre el nivel de digitalización de los colombianos y cómo las nuevas tecnologías están impactando sus vidas. Disponible en: <http://www.slideshare.net/DiegoMolanoVega/encuesta-de-consumo-digital>. Acceso 10 de mayo de 2013.
4. Holden C. Psychiatry: behavioral addictions debut in proposed *DSM-V*. *Science.* 2010;327(5968):935
5. Beard K. Internet addiction: a Review of current assessment techniques and potential assessment questions. *CyberPsychology & Behavior.* 2005;8:7-14.
6. Dowling N, Quirk K. Screening for Internet dependence: Do the proposed diagnostic criteria differentiate normal from dependent Internet use? *CyberPsychology & Behavior.* 2009;12(1):21-27.
7. Byun S, Ruffini C, Mills J, Douglas A, Niang M, Stepchenkova S, et al. Internet addiction: metasynthesis of 1996-2006 quantitative research. *Cyberpsychol Behav.* 2009;12(2):203-7.
8. Cruzado L, Matos L, Kendall, R. Adicción a Internet: perfil clínico y epidemiológico de pacientes hospitalizados en un instituto nacional de salud mental. *Rev Med Her.* 2006;17(4):196-205.
9. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):266-322.
10. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 2003;349(10):975-86.
11. Welte J, Barnes G, Wieczorek W, Tidwell MC, Parker J. Alcohol and gambling pathology among US adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. *J Stud Alcohol.* 2001;62:706-12.
12. Xu F, Gainetdinov R, Wetsel W. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci.* 2000;3(5):465-71.
13. Auclair A, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin J. DAmphetamine fails to increase extracellular dopamine levels in mice lacking alpha 1b-adrenergic receptors: relationship between functional and nonfunctional dopamine release. *J Neurosci.* 2002;22:9150-4.
14. Weinschenker D, Schroeder J. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1433-51.
15. Balfour M, Yu L, Coolen L. Sexual behavior and sex-associated environmental cues activate the mesolimbic system in male rats. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:718-30.
16. Koob G. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(8):1515-25.
17. Kuriyama K, Hirouchi M, Kimura H. Neurochemical and molecular pharmacological aspects of the GABAB receptor. *Neurochem Res.* 2000;25:1233-9.
18. Carroll K, Fenton L, Ball S, Nich C, Frankforter T, Shi J, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:264-72.
19. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* 2005;8:585-9.
20. Piazza PV, Le Moal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: Role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:359-78.
21. Goeders N. The HPA axis and cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27:13-33.
22. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.* 1983;33:2609-14.
23. Caplan S. Problematic Internet use and psychosocial well-being: Development of a theory-based cognitive-behavioral measurement instrument. *Computers in Human Behavior.* 2002;18:553-575.
24. Yang S. Sociopsychiatric characteristics of adolescents who use computers to excess. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2010;104(3):217-222.
25. Lin X, Yan G. Internet addiction disorder, online behavior and personality. *Chinese Mental Health Journal.* 2010;4:281-283.
26. China Youth Association for Network Development (CY-AND). (2005). Report of China teenagers' Internet addiction information 2005 (Beijing, China).
27. Kuss D, Griffiths M. Internet and Gaming Addiction: A Systematic Literature Review of Neuroimaging Studies. *Brain Sci.* 2012;2:347-374
28. Luck S, Kappenman E. *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*; Oxford University Press: New York, NY, USA. 2011.
29. Niedermeyer E, da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA. 2004.
30. Dong G, Lu Q, Zhou H, Zhao X. Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: Electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neurosci. Lett.* 2010;485:138-142.
31. Ge L, Ge X, Xu Y, Zhang K, Zhao J, Kong X. P300 change and cognitive behavioral therapy in subjects with Internet addiction disorder A 3-month follow-up study. *Neural Regen. Res.* 2011;6:2037-2041.
32. Arias O, Stamelou M, Murillo E, Menéndez M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine* 2010;3:24.

## ROL DEL TECNÓLOGO DE ATENCIÓN PREHOSPITALARIA EN EL MANEJO DEL PACIENTE QUEMADO

DAVID ESTEBAN PUENTES HERREÑO<sup>1</sup>, DIANA CAROLINA TERNERA SAAVEDRA<sup>2</sup>

### Resumen

Las quemaduras son uno de los tipos de trauma más complejos de tratar durante la Atención Prehospitalaria, por el compromiso sistémico que representa, las complicaciones durante la atención y las secuelas físicas, funcionales y psicológicas que causa en el lesionado.

El Tecnólogo en Atención Prehospitalaria hace parte del equipo de emergencias médicas y su papel es vital durante la asistencia del paciente quemado. Su intervención comprende la valoración y cuidado inicial, el manejo del dolor y el traslado del lesionado al centro de referencia o unidad de quemados. Para esto requiere de un entrenamiento sustentado en protocolos claros que minimicen la mortalidad del paciente.

Esta revisión se fundamenta en conceptos teórico - prácticos actualizados y su objetivo es brindar una guía de manejo sencilla, basada en las funciones que competen al Tecnólogo en Atención Prehospitalaria, desde el primer contacto con el lesionado, hasta su admisión a la unidad de quemados.

**Palabras claves:** Quemaduras, tecnólogo en atención prehospitalaria, emergencias médicas, dolor, trauma, valoración inicial.

## ROLE OF THE PRE-HOSPITAL CARE TECHNOLOGIST IN THE MANAGING OF THE BURNT PATIENT

### Abstract

Burns are one of the more complex types of trauma of handling during the Pre-hospital Care, due to the systemic commitment that it represents, the complications in the attention and physical, functional and psychological sequels that it causes in the injured person.

Pre-hospital Care Technologist is a member of medical emergencies team and plays a vital function in the attention of burnt patient. His intervention understands the attention and initial evaluation, the managing of the pain and the movement of the injured person to the center of reference or burn intensive care unit. For this, this person needs of training suitable and based on clear protocols that minimize morbi mortality of the patient.

This review is based on theoretical - practical concepts updated and his aim is to give a simple guide of managing, based on the functions that the Pre-hospital Care Technologist realizes, from the first contact with injured person, up to his admission to burn intensive care unit

**Keywords:** Burns, prehospital care technologist, medical emergencies, pain, initial assessment, trauma.

<sup>1</sup> Estudiante IV semestre Tecnología en Atención Prehospitalaria, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médica y Cirujana, Especialista en Desarrollo Personal y Familiar, Magister en Medicina Alternativa y Complementaria, Docente del Programa de Tecnología en Atención Prehospitalaria. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\* Correspondencia: diana.ternera@unimilitar.edu.co\* u19300011@unimilitar.edu.co

## Introducción

El paciente con quemaduras graves enfrenta uno de los tipos de trauma más serio y exigente de manejar en la Atención Prehospitalaria. El compromiso sistémico que representa, las complicaciones durante su manejo y las secuelas (1), son factores que debe tener en cuenta el Tecnólogo de Atención Prehospitalaria (TAPH) que afronta esta situación.

A nivel mundial las quemaduras graves, causan la muerte de 96.000 niños al año, siendo 10 veces mayor en los países en vía de desarrollo; los lactantes y posteriormente los adultos mayores, son los más afectados (2).

Gran parte de las quemaduras ocurren en el hogar, siendo la cocina el sitio de mayor riesgo, sin embargo, el sexo masculino presenta con mayor frecuencia quemaduras laborales, causadas principalmente por electrocución o productos químicos (2).

En Colombia aproximadamente el 3,9 de cada 100.000 niños sufre anualmente algún tipo de quemadura, considerándose como causa primaria, los accidentes por líquidos calientes y las quemaduras por pólvora en época decembrina (3,4).

Los avances terapéuticos en los últimos 50 años, se han enfocado en reducir la morbi-mortalidad de los pacientes quemados, por lo tanto los esfuerzos deben partir desde el primer contacto entre la víctima y el personal de APH (5).

En 1999, el Reino Unido reveló los resultados de una encuesta aplicada a los TAPH, que indagaba sobre el manejo del paciente quemado, encontrando que el 58% de ellos, no tenían conceptos claros y unificados sobre el tema (6). A partir de este análisis, en Febrero de 2001, expertos realizaron un consenso sobre el tratamiento de estos pacientes (7).

La labor del TAPH es intervenir en la asistencia inicial del lesionado, de acuerdo con el agente etiológico de la quemadura; realizar la valoración primaria, basada en el soporte vital básico y avanzado; manejar el dolor y trasladar el lesionado al centro de referencia o unidad de quemados correspondiente. Su desempeño debe fundamentarse en protocolos claros que minimicen la mortalidad del paciente (8-10).

Esta revisión se basa en conceptos teórico - prácticos actualizados y su objetivo es brindar una guía de manejo sencilla dirigida al personal de emergencias médicas, basada en el rol del TAPH desde el primer contacto con el lesionado, hasta su admisión a la unidad de quemados.

## Conceptos Básicos

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, dentro de sus funciones principales se encuentran: la termoregu-

lación, la protección de estructuras y órganos internos, inmunidad contra factores patógenos exógenos, sensibilidad, impermeabilización, absorción de radiaciones ultravioleta, síntesis de vitamina D y estética corporal. Una agresión sobre ella, desencadena alteración de la homeostasis orgánica, poniendo en riesgo la vida del lesionado (11,12).

Quemadura se define como el daño o destrucción de la piel, causado por agentes físicos, químicos o biológicos y su gravedad está determinada por la extensión, profundidad y zona comprometida (1).

## Clasificación de las Quemaduras

Para clasificar las quemaduras el TAPH debe tener presente, la profundidad, extensión y localización.

### 1. Determinar la Profundidad

La quemadura puede afectar las diferentes capas de la piel y de acuerdo con el espesor de tejido lesionado se clasifican en quemaduras de primer, segundo, tercer y cuarto grado.

- Quemaduras de primer grado: Solo compromete la epidermis, que es la capa más superficial de la piel, se caracteriza por enrojecimiento y dolor tipo ardor en la zona de lesión, ocasionado por las terminaciones nerviosas localizadas en esta área. Son causadas principalmente por la exposición solar durante tiempos prolongados (12,13).
- Las quemaduras de segundo grado comprometen la epidermis y la dermis, esta última capa es rica en tejido fibroelástico y vasos sanguíneos. Se dividen en superficiales y profundas.

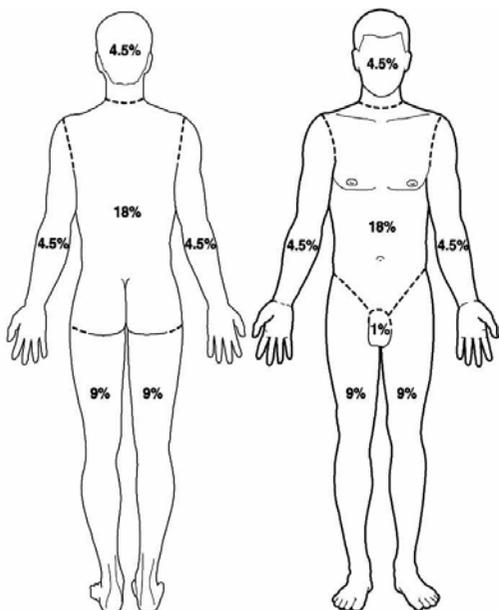
Las quemaduras de segundo grado superficial se caracterizan por la aparición de flictenas o ampollas, su color es rojizo, son muy dolorosas y la zona se observa edematizada.

Las quemaduras de segundo grado profundas, se describen como lesiones que afectan los folículos pilosos, glándulas sebáceas y vasos sanguíneos, su fondo es moteado de coloración blanca o parda, son exudativas y también muy dolorosas (14).

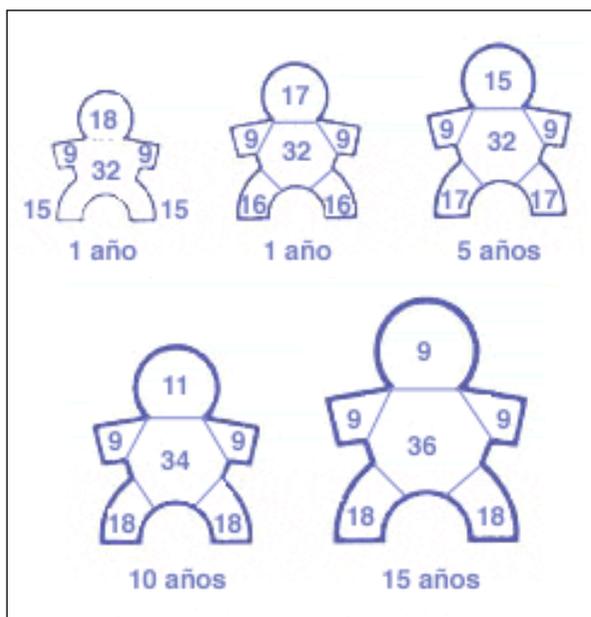
- En las quemaduras de tercer grado, se compromete todo el espesor de la piel, epidermis, dermis e hipodermis. Presentan una coloración variable desde blanco hasta pardo o negro, por la trombosis de los vasos sanguíneos. Es indolora debido a la destrucción de las terminaciones nerviosas (14-16).
- Las quemaduras de cuarto grado o subdérmicas, se extienden a través del tejido celular subcutáneo comprometiendo músculo o hueso, se puede presentar pérdida de una extremidad y requieren de reconstrucciones complejas (14).

## 2. Determinar la Extensión de la Quemadura

Para determinar la extensión de la quemadura el TAPH requiere calcular el porcentaje de Superficie Corporal Quemada (%SCQ), usando la **Regla de los Nueves**, en adultos (17), que consiste en dividir el cuerpo en proporciones de 9 (Figura 1) y en los niños debe usar la tabla de Lund-Browder (Figura 2), (18).



**Figura 1.** Representación gráfica regla de los 9 en Adultos (14,19,20). (Tomado de Acute burns. Plastic and reconstructive surgery Grunwald TB, Garner WL. 2008).



**Figura 2.** Lund y Browder para valorar el porcentaje de superficie corporal quemada en pediatría (19-21).

Ejemplo: Un adulto con quemadura en tórax, abdomen y cara anterior de miembros inferiores, presentará 36% de SCQ.

## 3. Localización

De acuerdo con la zona de lesión las quemaduras pueden involucrar áreas especiales y/o neutras.

**Áreas especiales:** Son la cara, cuello, zonas de flexo-extensión, manos y pies, región genital, regiones periorificiales y quemaduras circulares (22).

**Áreas neutras:** No comprometen áreas estéticamente importantes, son de poca movilidad y con menor posibilidad de retracción (22).

**Tabla 1.** Gravedad de la quemadura según la Asociación Americana de Quemaduras (23).

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Quemaduras menores</b>   | Todas las quemaduras de primer grado sin importar su extensión.  |
|                             | Quemaduras de segundo grado con compromiso menor del 15% de la superficie corporal total (SCT)* en adultos o menor del 10% de la SCT en niños. |
|                             | Quemaduras de tercer grado con compromiso menor del 2% de la SCT en adultos y niños.   |
| <b>Quemaduras moderadas</b> | Quemaduras de segundo grado que comprometen del 15 al 30% de la SCT, sin implicar áreas especiales.  |
|                             | Quemaduras de tercer grado, con el 2 al 10% de la SCT  |
| <b>Quemaduras críticas</b>  | Quemaduras de tercer grado con compromiso mayor del 10% de la SCT.   |
|                             | Quemaduras de segundo grado con compromiso mayor del 30% de la SCT.  |
|                             | Compromiso del tracto respiratorio (quemaduras por inhalación).  |
|                             | Áreas especiales como cara, cuello, manos, pies y periné.  |
|                             | Trauma asociado.   |
|                             | Quemaduras eléctricas de alto voltaje.   |
|                             | Quemaduras menores en pacientes con comorbilidades.  |

\*SCT: Superficie Corporal Total

## Atención Inicial

En la atención inicial el TAPH debe detectar y tratar las amenazas que ponen en peligro inminente la vida del paciente, el manejo se orienta de la misma forma que cualquier paciente politraumatizado (17).

**Asegurar la zona:** El TAPH entrenado en búsqueda y rescate tiene las herramientas necesarias para identificar los factores y situaciones especiales que ponen en riesgo al paciente y el personal de su equipo (24,25), por lo tanto el primer paso antes de intervenir en el lesionado, es evaluar el siniestro y asegurar la zona (26). Posteriormente es posible inspeccionar el área con el fin de obtener mayor información sobre la etiología de la quemadura.

**Agente de origen térmico:** Se refiere a fuego directo o elementos calientes. Primero retire al lesionado de la fuente de calor y remueva la ropa quemada, “no arranque” las prendas que están adheridas a la piel, porque puede causar mayor daño. Retire anillos, pulseras o cualquier elemento que ocasione comprensión (27). En caso de llama no se recomienda que la persona ruede sobre el piso, debido a que el fuego puede ser transferido a partes que no están lesionadas, mejor coloque una manta sobre el paciente y una vez apagado el fuego retírela, para evitar la retención de calor (5).

**Agente de origen químico:** Son agentes tóxicos que provocan gran daño tisular, cuanto más tiempo esté en contacto con la piel, más grave es la lesión y por lo tanto es imperativo contrarrestarlo rápidamente. Se clasifican en alcalinos y ácidos. Las soluciones ácidas son aquellas con un pH igual o menor de 3.5 y los álcalis tienen un pH comprendido entre 11.5 y 14 (28,29)

Los ácidos y álcalis cambian el pH de los tejidos y rompen los enlaces iónicos de hidrogeno necesarios para conservar la estructura de las proteínas, en el momento del contacto con estas sustancias se genera un proceso de coagulación y daño tisular.

### **Lesiones por Ácidos Inorgánicos**

Los compuestos inorgánicos como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico causan necrosis por coagulación, una vez en contacto con la piel generan una escara de características particulares: en la primera se visualiza una escara gris violácea y la segunda es blanquecina que evoluciona al violácea y finalmente queda completamente negra (28,29).

### **Lesiones por Álcalis**

La soda caustica es uno de los álcalis de venta libre en el mercado, es un irritante del tracto respiratorio que puede causar úlceras en la mucosa nasal y en contacto con los ojos ocasiona lisis del epitelio conjuntival (28,29).

Antes de intervenir estos pacientes el TAPH debe poner en práctica los conocimientos en bioseguridad, como el uso de guantes, gafas, mascarilla, etc., para evitar convertirse en otra víctima al tratar de neutralizar la sustancia.

El manejo de las quemaduras por agentes ácidos, consiste en retirar lo más pronto posible las prendas contaminadas e irrigar, con agua de grifo (30), las zonas lesionadas durante el mayor tiempo posible, hasta llegar a la unidad de quemados (29).

Lo más importante en estos casos es que el TAPH se encargue de lavar continuamente la zona de lesión, este procedimiento limita la profundidad y extensión de la quemadura (28,29). El mensaje es: ¡LAVE, LAVE, LAVE!

En los casos de lesiones causadas por metales pesados como el sodio, potasio y calcio, el agua está contraindicada. Las quemaduras con ácido sulfúrico y muriático se deben neutralizar inicialmente con jabón (30, 31).

**Agente de origen eléctrico:** Las quemaduras eléctricas ocurren debido al contacto con corriente directa o rayos. Se caracterizan por producir contracciones musculares, que impiden a la víctima liberarse de la fuente de conducción (32).

El primer paso es interrumpir el flujo de corriente eléctrica apagando fusibles o desconectando interruptores. Posteriormente, se retira al lesionado del circuito eléctrico, usando un elemento no conductor (madera), que evite la transmisión de la corriente al rescatista (33), e inmediatamente iniciar RCP.

La primera causa de muerte en estos pacientes son las alteraciones cardíacas como la fibrilación ventricular, asistolia o taquicardia ventricular (33), por lo que requiere contar, en caso de ser necesario, con un desfibrilador (34).

### **Valoración primaria**

El primer paso es la valoración del estado general del lesionado, usando el Basic Life Support (BLS) y Advanced Trauma Life Support (ATLS) (17,35), que comprende el ABCDEF:

- **A:** Vía aérea: A todo paciente se le debe garantizar una vía aérea permeable. Se sospecha daño de la vía aérea cuando se observan quemaduras en la cara, boca y/o cuello; hollín en fosas nasales, presencia de ronquera, estridor o tos con esputo carbonáceo (36,37).

- **B:** Ventilación: Suministrar oxígeno humidificado al 100% a todos los pacientes. Se debe estar alerta a cualquier signo sugestivo de afección en la vía aérea en caso de requerir intubación endotraqueal y soporte ventilatorio (38,39).
- **C:** Circulación: Es vital en el paciente quemado, contar con dos accesos venosos permeables y de grueso calibre en tejido sano (40). El TAPH debe tener pericia para localizar y acceder rápidamente una vía venosa, durante el trauma muchas veces no es fácil visualizar las venas. En caso de no lograr una vía intravenosa, una vía intraósea es la elección, incluso si la zona está quemada. En los niños la tibia es el sitio de elección y en los adultos el esternón (41).
- **D:** Déficit neurológico: La evaluación del estado neurológico se realiza con la escala de Glasgow: Valora la respuesta ocular, motora y verbal frente a estímulos externos verbales o dolorosos realizados por el examinador. El puntaje ideal es 15 puntos y el mínimo 3 (42). La hipoxia o la hipovolemia son situaciones que pueden alterar el Glasgow del paciente (40).
- **E:** Exposición del paciente: Este paso permite que el TAPH examine completamente al paciente, así puede determinar el % SCQ y detectar lesiones concomitantes como fracturas, cuerpos extraños u otras heridas. Esta valoración es rápida y posteriormente debe cubrir al paciente con una sábana limpia, recuerde que los pacientes quemados, especialmente los lactantes y preescolares, pierden calor por la cabeza (43), de manera que el TAPH debe cubrirla con una sábana, compresa o elemento que evite la pérdida de calor, de lo contrario la hipotermia conlleva a hipoperfusión y profundización de las quemaduras (22, 44).
- **F:** Fluidoterapia o reanimación hídrica: Se requiere iniciar reanimación hídrica con cristaloides (Lactato de Ringer o Solución salina normal 0.9%) (45,46), de acuerdo con el peso del paciente y el porcentaje de superficie corporal quemada (%SCQ) (40).

La Asociación Americana de Quemaduras, recomienda el uso de la Fórmula de Parkland, para el cálculo de los líquidos endovenosos requeridos por el paciente quemado. La reanimación hídrica se calcula para las primeras 24 horas posteriores al trauma y empiezan a contar desde la atención inicial del paciente hasta su llegada a una unidad de quemados (47-49), es labor del TAPH informar al personal que recibe al lesionado en la institución de referencia, el total de la infusión hídrica administrada durante el tiempo de traslado.

### FÓRMULA DE PARKLAND

**Adultos:** 2 a 4cc x Peso del paciente en Kg x %SCQ  
**Niños:** 2 a 4cc x Peso del paciente en Kg x %SCQ  
 + Necesidades basales (17, 50)

#### Cálculo de Necesidades basales:

100 ml/kg día primeros 10 kg  
 50 ml/kg día primeros 10 kg  
 20 ml/kg día los siguientes kgs

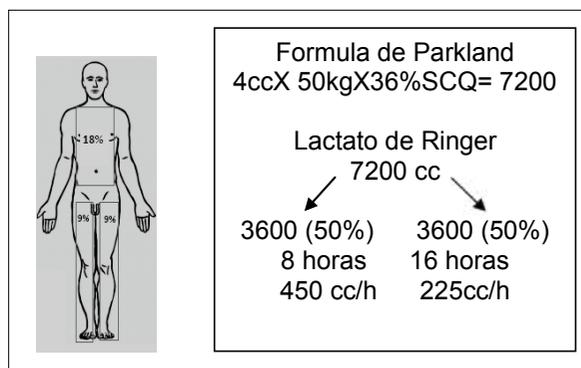
**Administrar 50% en las primeras 8 horas y 50% en las 16 horas siguientes** (18,35)

Siempre es necesario controlar la diuresis del paciente; en niños el valor normal es de 1-1,5cc/ Kg/hora y en adultos 0.5 -1 cc/Kg/hora (49).

A continuación encontrará 2 ejemplos para el cálculo de líquidos en pacientes quemados.

**Ejemplo No.1** Reanimación con cristaloides: Paciente de 20 años, peso 50 kilos, con quemaduras Grado 2 por líquidos hirvientes en tórax, abdomen y en cara anterior de ambas piernas (Figura 3).

Calculo de líquidos para 24 horas:



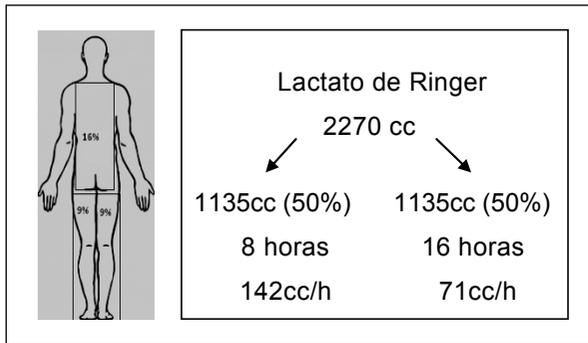
**Figura 3.** Ejemplo No. 1. Representación % SCQ. Elaborado por los autores.

**Ejemplo No. 2** Reanimación con cristaloides: Paciente de 5 años, peso 15 kilos, presenta quemaduras por líquido hirviendo en espalda y en la cara posterior de ambos brazos (Figura 4).

Formula de Parkland en Niños

$$2 \text{ cc} \times 15 \text{ kilos} \times 34(\%SCQ) + 1250(\text{basales}) = 2270 \text{ CC}$$

Calculo de necesidades basales: Por los primeros 10 kilos 1000 cc Por los segundos 5 kilos 250 cc para un total de líquidos basales de 1250 cc.



**Figura 4.** Ejemplo No. 2. Representación % SCQ. Elaborado por los autores.

### Analgesia

El dolor es uno de los síntomas más difíciles de afrontar por el paciente quemado, no solo por sus implicaciones fisiológicas y físicas sino psicológicas (51); la ansiedad y estrés aumenta el dolor e influye negativamente en el pronóstico del paciente.

Por eso una prioridad, posterior al manejo inicial del paciente quemado, es la analgesia (52). Identificar el nivel de dolor que presenta el lesionado es un reto para el TAPH y por lo tanto debe estar atento a cualquiera de sus manifestaciones para no retrasar su control.

### Evaluación del Dolor

La evaluación del nivel de dolor en el paciente, permite identificar la necesidad de analgesia y posteriormente la eficacia de la misma. El TAPH debe tener una escala de fácil aplicación y que sea comprendida acertadamente por el paciente; en este artículo se proponen 3 escalas:

la numérica, la analógica visual y la de caras, las cuales ha sido avaladas por diferentes estudios como las más apropiadas para la medición del dolor agudo en adultos y niños respectivamente (53-55).

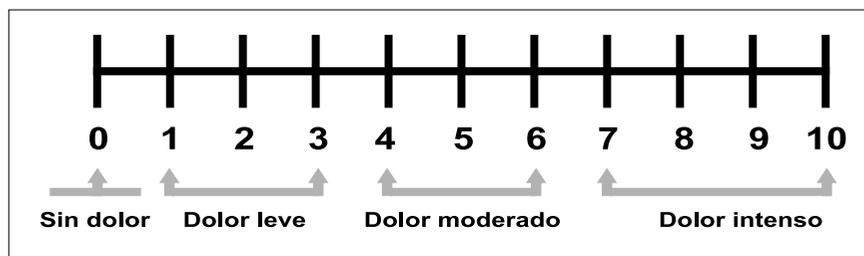
**Escala Numérica (56):** Para utilizar la escala de calificación numérica se pide al paciente que refiera verbalmente, la intensidad del dolor entre 0 y 10. Siendo 0 ausencia de dolor y 10 dolor insoportable.

**Escala Visual Analógica (57):** Se realiza por medio de una figura que muestra una línea horizontal en la cual el extremo izquierdo indica sin dolor y el extremo derecho el peor dolor (Figura 5).

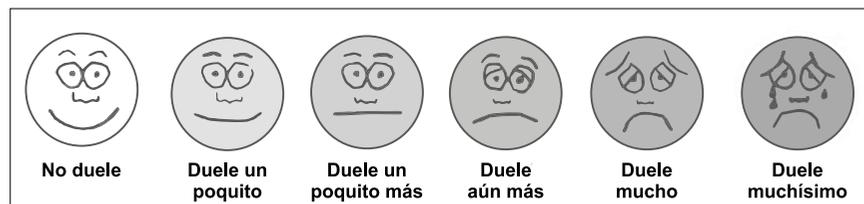
**Escala de Caras de Wong Baker (58):** Se usa en pacientes pediátricos, se pide al niño que identifique el dibujo que más se identifica con el dolor que presenta.

### Intervención No Farmacológica (53, 59, 60)

- Una comunicación adecuada entre el paciente y el TAPH es la herramienta inicial para disminuir el miedo y la ansiedad, recuerde que estas emociones empeoran el dolor en el paciente.
- Brinde un panorama claro y oportuno sobre lo que está ocurriendo, responder sus inquietudes y explicar los procedimientos genera seguridad y confianza.
- Proporcione comodidad antes y durante el traslado: se debe tener en cuenta que hay condiciones que pueden exacerbar el dolor como posiciones inadecuadas en la camilla, roce de las heridas con elementos o dispositivos, el movimiento de la am-



**Figura 5.** Escala Visual Analógica (57).



**Figura 6.** Escala de Caras de Wong Baker (58).

bulancia durante el traslado o la exposición de las quemaduras al medio ambiente.

- Eleve la extremidad afectada: en caso de quemaduras en miembros inferiores o superiores la elevación logra disminuir la progresión del edema.
- En pacientes pediátricos usar estrategias de distracción como juegos, canciones y la presencia de los padres son efectivas contra el dolor.

### **Intervención Farmacológica**

Los analgésicos opioides son los medicamentos de primera elección para manejar el dolor agudo en el paciente quemado (61,62) y la morfina es el fármaco recomendado en APH por los consensos internacionales (52,63-66), debido a su eficaz acción analgésica y sedante (66-68). Además varios estudios demuestran que reduce el síndrome de estrés post traumático en estos pacientes (69,70).

El tratamiento del dolor agudo está basado en el protocolo propuesto por la Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación, publicado en el año 2000, en el cual se debe administrar un bolo de 0.05 mg de morfina por kg de peso, seguido de bolos de 1 a 4 mg según la escala del dolor (54,63,71).

**Morfina:** Ampollas de 10 mg en 1ml

**Dosis:** Bolo de 0.05 mg /Kg, seguido de bolos de 1 a 4 mg según la escala del dolor (54,63,71).

### **Traslado del Paciente**

El TAPH debe comunicar a la institución de referencia el estado del paciente e informar la necesidad de preparar alguna medida especial, con el fin de realizar la transferencia en el menor tiempo posible. Durante el traslado, el lesionado debe ser monitorizado permanentemente, los signos vitales son un parámetro que permite al TAPH, determinar la estabilidad del paciente.

Durante esta fase de resucitación temprana se busca mantener los siguientes parámetros (72):

- Presión arterial media: 70 mm Hg
- Presión sistólica > 90 mmHg
- Frecuencia cardíaca < 120/minuto
- PVC: 8-12 cc de agua
- Gasto urinario: 1-1,5cc/ Kg/hora y en adultos 0.5 -1 cc/Kg/hora

El buen pronóstico de un paciente quemado depende en gran medida de la rapidez con que se ofrezca la ayuda médica y además del tiempo que transcurre desde

el sitio del trauma hasta la llegada a un centro especializado (73).

A continuación se presenta lo que se debe y no debe hacer, durante el traslado del paciente quemado al centro de referencia:

### **Debe Hacer**

- Cubrir al paciente con mantas para evitar la hipotermia.
- Si el paciente ha sufrido quemaduras en la cara, cuello y parte superior del tronco deberá ser trasladado con la cabecera elevada 30 grados para evitar la formación de edema facial u obstrucción de la vía aérea.
- Cubrir las heridas con compresas estériles.
- En casos de lesión ocular o quemaduras por agentes químicos durante el traslado se continuarán las medidas de irrigación continua.
- El equipo que realiza el traslado debe proporcionar, al personal de la unidad de referencia, todos los detalles posibles del accidente y los procedimientos requeridos durante la atención inicial del paciente.

### **No Debe Hacer**

- Retrasar indebidamente el traslado para realizar maniobras carentes de interés vital.
- Desbridar la quemadura.
- Realizar escarotomías.
- Aplicar medicamentos tópicos antimicrobianos.
- Trasladar un paciente hemodinámicamente inestable.
- Administrar alimentación antes ni durante la transferencia.

### **Criterios de remisión a unidad de quemados según la Asociación Americana de quemaduras (23).**

1. Quemaduras de espesor parcial que comprometan más del 10 % de la superficie corporal total
2. Las quemaduras que involucran la cara, manos, pies, genitales, periné, o grandes articulaciones
3. Quemaduras de tercer grado en cualquier edad
4. Quemaduras eléctricas (incluyendo lesión por rayo)
5. Quemaduras químicas

6. Lesión por inhalación
7. Quemaduras en pacientes con trastornos médicos preexistentes, eso podría complicar el manejo, prolongar la recuperación o afectar la mortalidad.
8. Cualquier paciente con quemaduras y trauma concomitante (como fracturas) en la que las lesiones aumentan la morbi-mortalidad. En estos casos, si el trauma representa riesgo inmediato, el paciente se puede estabilizar inicialmente en un centro de trauma antes de ser transferido a una unidad de quemados. El criterio médico es necesario en estas situaciones y debe estar en concordancia con el plan regional y los protocolos de triage.
9. Niños quemados que se encuentren en hospitales sin personal o equipo calificado para el cuidado pediátrico.
10. Pacientes quemados que requerirán intervenciones especiales.

## Conclusiones

Las lesiones por quemaduras son un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la población infantil las víctimas más vulnerables en los países del tercer mundo, tiene consecuencias significativas en la calidad de vida de los lesionados y su entorno familiar.

El TAPH es un miembro del equipo de emergencias médicas y su reto principal es contribuir en la reducción de la morbi-mortalidad de los pacientes quemados, para lo cual es necesario un entrenamiento basado en conceptos claros, actualizados y sencillos de aplicar durante el trauma.

El TAPH debe tener la capacidad para trabajar en equipo, debido a que el éxito de su intervención depende de la comunicación y su engranaje con todo los miembros que hacen parte del sistema de emergencias.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Ramírez C, Ramírez C, González L, Ramírez N, Vélez K. Fisiopatología del paciente quemado. *Rev Univ Ind Santander, Salud.* 2010;42(1):55-65.
2. WHO. Informe Mundial de las lesiones en los niños. 2008:87-9.
3. Cardona F, Echeverri A, Forero J, García C, Gómez CM, Gómez C, et al. Epidemiological description of burns trauma in a children hospital. *Manizales (Colombia) 2004-2005. Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.* 2007;55(2):80-95.
4. Morales C, Gómez A, Herrera J, Gallego M, Usuga Y, Hoyos M, et al. Infección en pacientes quemados del Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia. *Rev Colomb Cir.* 2010;25:267-75.
5. Prabhat A. Pre-hospital care in burn injury. *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2010;43(3):15-22.
6. Allison K. The UK pre-hospital management of burn patients: current practice and the need for a standard approach. *Burns.* 2002;28(2):135-42.
7. Allison K, Porter K. Consensus on the prehospital approach to burns patient management. *Emergency Medicine Journal.* 2004;21(1):112-4.
8. Agbenorku P. Modernized standards in burns management: A comparative study in Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Burns.* 2013;39(5):990-6.
9. Muller M, Pegg S, Rule M. Determinants of death following burn injury. *British Journal of Surgery.* 2001;88(4):583-7.
10. Martínez A, Sánchez M, Sos C, Risco M, Peirona E, Elguabal A. Valoración de la actuación sanitaria extrahospitalaria en accidentados trasladados a una unidad de grandes quemados. *Emergencias.* 2007;19:129-35.
11. Falabella R. *Dermatología: Corporación para Investigaciones Biológicas;* 2002.
12. Fitzpatrick T. *Dermatología En Medicina General: Editorial Medica Panamericana SA de;* 2009.
13. Espinosa N, Campos R. Qué necesitamos saber sobre las quemaduras?: Fisiopatología, Etiología y Repercusiones. *Revista ROL de enfermería.* 2014;37(2):8-14.
14. Grunwald T, Garner W. Acute burns. *Plastic and reconstructive surgery.* 2008;121(5):311e-9e.
15. DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Advances in skin & wound care.* 2005;18(6):323-32.
16. Téot L. *Primary Wound Management: Assessment of Acute Burns. Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery: Springer;* 2010:2-5.
17. Alharbi Z, Piatkowski A, Dembinski R, Reckort S, Grieb G, Kauczok J, et al. Treatment of burns in the first 24 hours: simple and practical guide by answering 10 questions in a step-by-step form. *World Journal of Emergency Surgery.* 2012;7(1):13.
18. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II assessment and resuscitation. *Bmj.* 2004;329(7457):101-3.
19. Atiyeh B, Gunn S, Hayek S. State of the art in burn treatment. *World journal of surgery.* 2005;29(2):131-48.
20. Hoyos M, Jaramillo N, Molina M, Valverde S, Posso C. Evaluación de la superficie corporal quemada en pacientes del Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, 2004. *Iatreia.* 2007;20(1):21-8.
21. Duffy B, McLaughlin P, Eichelberger M. Assessment, triage, and early management of burns in children. *Clinical Pediatric Emergency Medicine.* 2006;7(2):82-93.
22. Castillo P. Quemaduras: Conceptos para el médico general. *Cuad cir (Valdivia).* 2003;17(1):58-63.
23. Surgeons ABAACo. Guidelines for the operation of burn centers. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association.* 2007;28(1):134.

24. Carli P, Telion C. Prehospital care on scene. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 1998;9(2):74-7.
25. Markenson D, Foltin G. The new emergency medical technician-paramedic and emergency medical technician-intermediate curricula: History, changes, and controversies. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 1999;1(1):54-69.
26. Barbera J, Macintyre A. Urban Search And Rescue. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1996;14(2):399-412.
27. Cuttle L, Pearn J, McMillan J, Kimble R. A review of first aid treatments for burn injuries. *Burns*. 2009;35(6):768-75.
28. Iribarren O, González C. Quemaduras por agentes químicos. *Cuad cir (Valdivia)*. 2001;15(1):61-9.
29. Palao R, Monge I, Ruiz M, Barret J. Chemical burns: Pathophysiology and treatment. *Burns*. 2010;36(3):295-304.
30. Wang X, Han C. Re-emphasizing the role of copious water irrigation in the first aid treatment of chemical burns. *Burns*. 2014;40(4):779-80.
31. Cartotto R, Peters W, Neligan P, Douglas L, Beeston J. Chemical burns. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1996;39(3):205-11.
32. Arnoldo B, Hunt J, Purdue G. Electrical injury. *Handbook of Burns*. Springer; 2012:443-51.
33. Mohammadi A, Amini M, Mehrabani D, Kiani Z, Seddigh A. A survey on 30 months electrical burns in Shiraz University of Medical Sciences Burn Hospital. *Burns*. 2008;34(1):111-3.
34. Brillhart A, Rea T, Becker L, Eisenberg M, Murray J. Time to first shock by emergency medical technicians with automated external defibrillators. *Prehospital Emergency Care*. 2002;6(4):373-7.
35. Sjöberg F. Pre-hospital, fluid and early management, burn wound evaluation. *Handbook of Burns*: Springer; 2012:105-16.
36. Jones A, Allison K. Trauma: Burns. In: Nutbeam T, Boylan M, editors. *ABC of Prehospital Emergency Medicine*. 1 ed. UK: Wiley; 2013:90-7.
37. González J, Arévalo J, Lorente J. Tratamiento prehospitalario del paciente quemado crítico. *Emergencias*. 1999;11:295-301.
38. Butte J, Butte K. Quemaduras de Vía Aérea. *Cuad cir (Valdivia)*. 2002;16(1):69-76.
39. Franco M, Mesa V. Atención extrahospitalaria de enfermería en pacientes quemados. *Hygia de enfermería: revista científica del colegio*. 2012(81):68-70.
40. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: I overview. *Bmj*. 2004;328(7455):1555-7.
41. Purdue G, Hunt J, Burris A. Pediatric burn care. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2002;3(1):76-82.
42. Sánchez V, Ojeda C, Martín F, De la Morena F. Protocolo de actuación y manejo del paciente quemado en el Servicio de Urgencias.
43. DeBoer S, O'Connor A. Prehospital and emergency department burn care. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2004;16(1):61-73.
44. Bedoya L, Rendon Y, Restrepo A. Protocolo para el manejo del paciente quemado crítico en el área prehospitalaria: UNIVERISIDAD CES; 2013.
45. Habib M, Al-Busaidi S, Latif G, Mehdi A, Thomas C. The Combination of Parkland Formula, Using Normal Saline, with Muir & Barclay Formula for Fluid Resuscitation in the Initial Burn Shock Period. *Modern Plastic Surgery*. 2013;3:142.
46. Monafó W. Initial Management of Burns. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(21):1581-6.
47. Endorf F, Dries D. Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:69.
48. Latenser B. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Critical care medicine*. 2009;37(10):2819-26.
49. Pham T, Cancio L, Gibran N. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *Journal of burn care & research*. 2008;29(1):257-66.
50. Palacio A, Hoyos M. Reanimación del paciente quemado. *latreia*. 2008;21(2):153-65.
51. Yuxiang L, Lingjun Z, Lu T, Mengjie L, Xing M, Fengping S, et al. Burn patients experience of pain management: a qualitative study. *Burns*. 2012;38(2):180-6.
52. Thomas S, Shewakramani S. Prehospital Trauma Analgesia. *The Journal of Emergency Medicine*. 2008;35(1):47-57.
53. Flutter C, Aldington D. Pain priorities in pre-hospital care. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2011;12(9):380-2.
54. Aubrun F, Valade N, Riou B. La titration intraveineuse de morphine. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004;23(10):973-85.
55. Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Évaluation de la douleur aigue en medecine prehospitalire. 1997:945-9.
56. Farrar J, Young Jr JP, LaMoreaux L, Werth J, Poole R. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
57. Quiles M, Van-der Hofstadt C, Quiles Y. Instrumentos de evaluación del dolor en pacientes pediátricos: una revisión (2da parte). *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11(6):360-9.
58. Hicks C, von Baeyer C, Spafford P, van Korlaar I, Goode-nough B. The Faces Pain Scale Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173-83.
59. Hennes H, Kim M. Prehospital Pain Management: Current Status and Future Direction. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2006;7(1):25-30.
60. McManus Jr J, Sallee Jr D. Pain Management in the Pre-hospital Environment. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2005;23(2):415-31.
61. Girtler R, Gustorff B. Pain management after burn trauma. *Handbook of Burns*: Springer; 2012:339-60.
62. Gueugniaud P, Carsin H, Bertin M, Petit P. Current advances in the initial management of major thermal burns. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(7):848-56.
63. Ricard-Hibon A, Belpomme V, Chollet C, Devaud M, Adnet F, Borron S, et al. Compliance with a Morphine Protocol and Effect on Pain Relief in Out-of-Hospital Patients. *The Journal of Emergency Medicine*. 2008;34(3):305-10.
64. Innes G, Murphy M, Nijssen C, Ducharme J, Drummond A. Procedural sedation and analgesia in the emergency depart-

- ment. Canadian consensus guidelines. *The Journal of Emergency Medicine*. 1999;17(1):145-56.
65. Adnet F, Alazia M, Ammirati C, Bonnet F, Brunet F, Secretaire J, et al. Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000;19:56-62.
  66. Krauss B, Green S. Sedation and Analgesia for Procedures in Children. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):938-45.
  67. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns*. 2009;35(7):921-36.
  68. Abdi S, Zhou Y. Management of pain after burn injury. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2002;15(5):563-7.
  69. Bryant R, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane A. A Study of the Protective Function of Acute Morphine Administration on Subsequent Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*. 2009;65(5):438-40.
  70. Stoddard Jr F, Sorrentino E, Ceranoglu T, Saxe G, Murphy J, Drake J, et al. Preliminary evidence for the effects of morphine on posttraumatic stress disorder symptoms in one-to four-year-olds with burns. *Journal of burn care & research*. 2009;30(5):836-43.
  71. Gouin P, Damm C, Villette K, Veber B, Dureuil B. Impact of Sfar experts' conference entitled "Modalities of sedation and/or analgesia in hospital setting". *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2008;27(5):390-6.
  72. Durango L, Vargas F. Manejo médico inicial del paciente quemado. *Iatreia*. 2004;17(1):54-61.
  73. Bost N, Crilly J, Patterson E, Chaboyer W. Clinical handover of patients arriving by ambulance to a hospital emergency department: A qualitative study. *International Emergency Nursing*. 2012;20(3):133-41.

## EVOLUCIÓN Y CONSIDERACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

JULIANA ANDREA ARTEAGA Q<sup>1</sup>, JUAN CARLOS MURILLO R<sup>1</sup>, JUAN SEBASTIÁN MONTOYA M<sup>1</sup>,  
CAUDIA PATRICIA CORDERO C<sup>2</sup>.

### Resumen

Cerca de 50 años en el estudio del genoma indican que el conocimiento de la diversidad genética es un factor esencial en el desarrollo y prevención de la enfermedad lo cual genera un gran impacto tanto a nivel de respuesta terapéutica como en la reducción de costos en salud. De ahí, que la evidencia a favor del tratamiento a nivel genético y consideraciones genómicas en el uso de medicamento vaya en continuo aumento. Dicho desarrollo se ha basado en el estudio de nuevas tecnologías, que intentan por medio del hallazgo de polimorfismos o mutaciones genéticas que sintetizan para muchas proteínas humanas, receptores y otras proteínas, determinar las causas de la diversidad en la respuesta a medicamentos y de la enfermedad y su tratamiento. Tales evidencias han llevado a que la ciencia médica encuentre importante el hecho de poder introducir estos cambios terapéuticos para brindar manejos personalizados que eviten o disminuyan el fracaso de los diferentes tratamientos, al tiempo que se puedan reducir el número de apariciones de graves efectos secundarios. La terapia génica además de generar cambios importantes en el abordaje de patologías que hoy en día tienen un manejo exitoso, genera grandes expectativas en aquellas que hasta el día de hoy no ha sido posible determinar claramente el tratamiento que impida su avance. En este artículo, se discutirán algunos de los adelantos y aplicaciones recientes en el campo de la farmacogenómica y la terapia génica.

**Palabras Claves:** Farmacogenética, farmacogenómica, terapia génica, polimorfismos de nucleótido único, oligonucleótidos antisentido.

## EVOLUTION AND CONSIDERATIONS OF PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS

### Abstract

Some 50 years of genomic research indicates that knowledge of human genetic diversity is an essential factor in the treatment and prevention of disease which creates big impact both therapeutic response and reducing health care costs. Hence, that evidence on the account of genetic-based treatment and genomic considerations in drug use has increased. Aided by new technologies, molecular studies of genetic polymorphisms and mutations that synthesize for many human enzymes, receptors, and other proteins determine the causes of drug response diversity and of treatment and disease. Such evidence has led to medical science find important being able to introduce these changes in therapy to provide personalized treatment to prevent the failure of different pharmacological treatments, at the same time can reduce the number of serious side effects. Gene therapy provide significant changes in the approach of the diseases that today have successful management, but also generate high expectations

---

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

2 Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada

\* Correspondencia: Juliana Andrea Arteaga juliana.arteaga05@gmail.com. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

to the diseases that until today has not been possible to clearly determine the treatment to prevent their advance. In this paper, we will discuss some the current improvement and applications in the field of pharmacogenomics and gene therapy.

**Keywords:** Pharmacogenetics, pharmacogenomics, gene therapy, single nucleotide polymorphisms, antisense oligonucleotides.

### ¿Qué es Farmacogenética y Farmacogenómica?

La farmacogenética se define como el estudio de los efectos de genes individuales en la variación de la respuesta ante los medicamentos (1). Es bien sabido que los pacientes responden de manera diferente frente a un mismo fármaco, siendo estas diferencias mayores entre miembros de una población que entre el mismo individuo en distintas épocas de la vida. Estas observaciones clínicas de las diferencias heredadas en la respuesta a fármacos fueron documentadas por primera vez en la década de los 50 (2), dando lugar a la farmacogenética, término que últimamente ha sido desplazado por el de “farmacogenómica”, el cual contempla no un cambio

de un único gen como blanco terapéutico sino que considera asociaciones a lo largo de todo el genoma (3).

Dichas asociaciones se logran típicamente a través de estudios de casos y controles en los que se tipifican polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el genoma (4), como se ejemplifica en la ilustración 1. A manera de ejemplo, recientemente en un estudio de casos y controles, McCormack *et al*, demostraron una asociación significativa entre la expresión de un alelo del HLA en la población europea y las reacciones adversas de hipersensibilidad a consecuencia del uso de Carbamazepina (5), lo cual evidencia cómo la farmacogenómica facilita la selección de biomarcadores que puedan ayudar al médico a optimizar la selección de un medicamento,

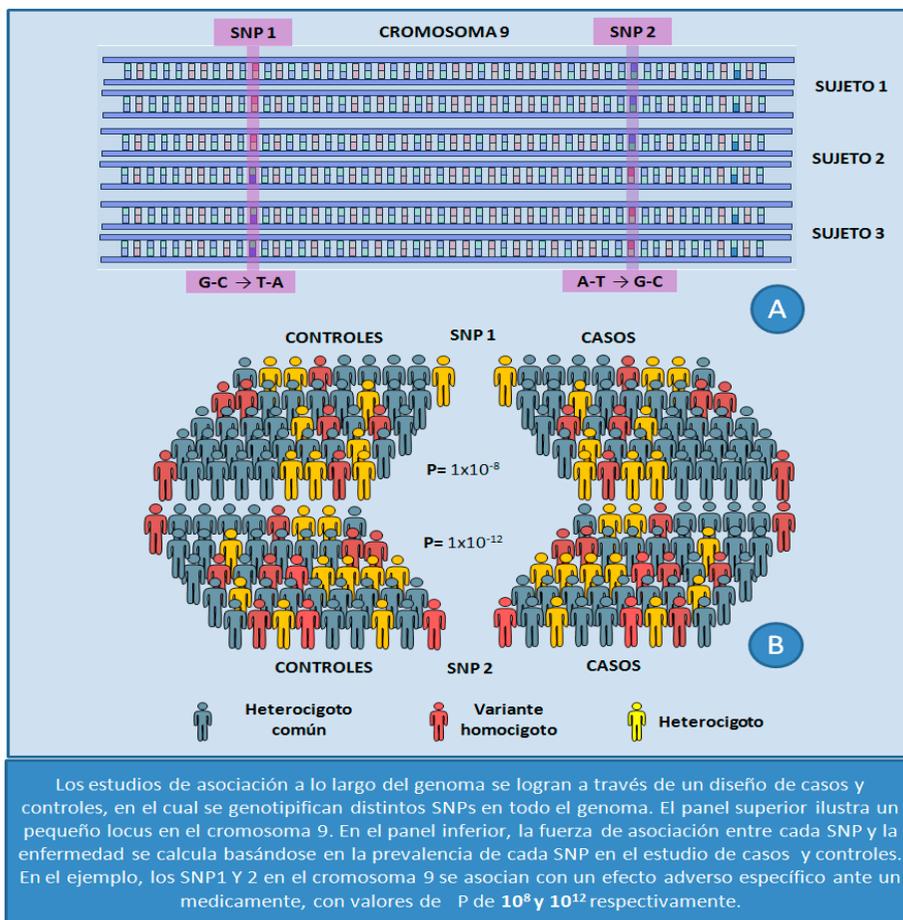


Figura 1. Estudios de asociación a lo largo del genoma (9).

la dosis y la duración del tratamiento. En la actualidad la FDA ha promovido la modificación de rótulos en los medicamentos para que se incluyan las precauciones acerca de la variación farmacogenómica que afecta la respuesta a fármacos (6). No hay un plan similar de modificaciones de rótulos en Colombia.

Se ha estimado que los factores genéticos son los responsables de la variabilidad de la respuesta y efectos a los fármacos en un 20 al 95 por ciento (7). A pesar que existen muchos factores no genéticos influyentes, como la edad, la función orgánica, terapia concomitante, interacciones medicamentosas, y la naturaleza de la patología, cada vez es mayor el número de casos reportados en la literatura en los que las distintas respuestas entre individuos se remontan a polimorfismos genéticos codificantes para transportadores de fármacos, enzimas metabólicas y blancos farmacológicos (8). En la tabla 1 se resumen algunas de las causas de variabilidad individual frente a los medicamentos.

**Tabla 1.** Causas de la variabilidad frente a medicamentos (7).

|   |
|---|
| Variación Genética                                |
| - Deleciones, duplicaciones                       |
| - Variaciones en la secuencia                     |
| Periodo del desarrollo                            |
| - Edad  |
| - Género  |
| Variables fisiológicas                            |
| - Estrés físico y mental                          |
| - Cambios hormonales                              |
| - Cambios periódicos (estacionales y circadianos) |
| Variables ambientales                             |
| - Dieta   |
| - Estilo de vida                                  |
| - Exposición a tóxicos                            |
| - Uso concomitante de fármacos o alcohol          |
| Asociaciones específicas                          |
| - Diabetes  |
| - Obesidad  |

Así, pues, la utilidad del campo de la farmacogenómica subyace en la determinación de los factores genéticos que condicionan la respuesta interindividual en el metabolismo de fármacos a través de métodos y explicaciones a nivel molecular, especialmente en base a variaciones en las secuencias de DNA que implican un solo nucleótido denominadas polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polimorphism*) (10). Término que se explicará más a fondo en la siguiente sección.

## Polimorfismos de Nucleótido Único

Los cromosomas contienen genes y éstos a su vez se componen de DNA. El DNA se compone de cuatro nucleótidos: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C); tres de éstas forman un codón para dirigir la producción de un aminoácido. Una variación única en la secuencia de nucleótidos normal se denomina polimorfismo de nucleótido único. Estas variaciones pueden ser inserciones, deleciones o sustituciones que logran o no afectar la síntesis del aminoácido correcto en la traducción. Se sabe que existen más de 1.4 millones de polimorfismos de nucleótido único en nuestro genoma (11), con cerca a 60000 de éstos que se encuentran en zonas codificantes (12). Algunos polimorfismos de nucleótido único no cambian el aminoácido producido (sinónimos) mientras otros conllevan a un cambio en el aminoácido producido y por ende alteran la conformación de la proteína (no sinónimos) (13).

Algunos polimorfismos de nucleótido único no cambian el aminoácido producido (sinónimos) mientras otros conllevan a un cambio en el aminoácido producido y por ende alteran la conformación de la proteína (no sinónimos) (12). Ciertos de éstos SNPs ya han sido asociados con cambios substanciales en el metabolismo o efectos frente a los medicamentos, y algunos están siendo utilizados en la actualidad para predecir una u otra respuesta clínica (14).

## Farmacogenética del Metabolismo y el Transporte de Fármacos

El estudio de la farmacogenética inició con un énfasis en el metabolismo de medicamentos, aunque en la actualidad este campo se ha extendido a todo el espectro de la biodisponibilidad del medicamento, incluyendo el rol de un sinnúmero de transportadores que influyen la absorción, distribución y excreción entre otros factores farmacocinéticos (9).

### Metabolismo de Fármacos

Existen más de 30 familias de enzimas que metabolizan fármacos y todas presentan variaciones genéticas, muchas de las cuales se traducen en cambios funcionales en las proteínas codificadas (15); estas variaciones pueden ser monogénicas o multigénicas para estar relacionadas con un efecto específico, por ejemplo se reconoce un efecto multigénico en los citocromos que pertenecen a la familia CYP3A (16), cerca de tres cuartos de las personas de raza blanca y la mitad de la raza negra tienen imposibilidad genética de expresar un CYP3A5 funcional a pesar de esto, la ausencia de funcionalidad puede no ser evidente debido a que los fármacos metabolizados por CYP3A5 son también metabolizados por CYP3A4 (17), mientras que algunas personas presentan

polimorfismos de nucleótido único en el gen del CYP4 que altera la actividad de esta enzima por algunos sustratos pero no por otros, de manera que la importancia clínica de estas variantes para los fármacos metabolizados por CYP3A no está del todo dilucidada debido a que como se ha mencionado diferentes polimorfismos de este citocromo presentes en ciertas poblaciones de individuos no genera alteraciones importantes en el metabolismo de los fármacos (18).

### **Transportadores de fármacos**

Las proteínas transportadoras tienen un rol importante en la regulación de la absorción, distribución y excreción de muchos medicamentos. Entre los transportadores que debido a su participación en la biodisponibilidad y efectos de los fármacos han sido objeto de estudio más activo se encuentra la familia de transportadores ABC (ATP-binding cassette) (19). Un miembro de esta gran familia es la glicoproteína P, la cual es codificada por el gen ABCB1, y cuya función principal es encargarse del flujo de sustratos dependiente de energía (20), incluidos la bilirrubina, diversos fármacos antineoplásicos (21-24), fármacos con penetrancia a sistema nervioso central (25-27), agentes inmunosupresores (28), inhibidores de las proteasas e integrasa del VIH (29), entre muchos otros fármacos. De hecho, la expresión de glicoproteína P en muchos tejidos sugiere que éstos cumplen una función excretora de los xenobióticos y metabolitos a la orina, bilis y la superficie luminal del intestino (30).

Un polimorfismo de nucleótido único sinónimo (es decir, el polimorfismo no afecta el aminoácido codificado) en el exón 26 (3435C T), ha sido asociado con una expresión variable de la glicoproteína P en el duodeno; en pacientes homocigotos para el alelo T, la expresión duodenal de la glicoproteína P fue menos de la mitad que en aquellos pacientes homocigotos con el genotipo CC (31). Esta expresión distinta de glicoproteína P ha sido asociada, por citar algunos ejemplos, con la variabilidad de la dosis de irinotecan que produce toxicidad (32), respuesta a fármacos en epilepsia y cáncer de mama (33,34).

### **Investigación en Farmacogenómica**

En la actualidad, los estudios de asociación a nivel genómico se incrementan de manera significativa, y han probado ser de gran utilidad para el desarrollo de la "medicina personalizada" que día tras día halla más cabida como estrategia para la prevención de patologías y efectos adversos a los medicamentos. A continuación, se resume brevemente los últimos avances en el campo de la farmacogenómica, que han llevado incluso a la modificación de los rótulos de los medicamentos estudiados. En especial, se presta atención en

aquellos ejemplos, pues siendo la literatura rica en el tema existen cientos de casos, que han tenido mayor impacto y cuyos resultados, objeto de la corroboración continua, se consideran más confiables y con mayor soporte científico.

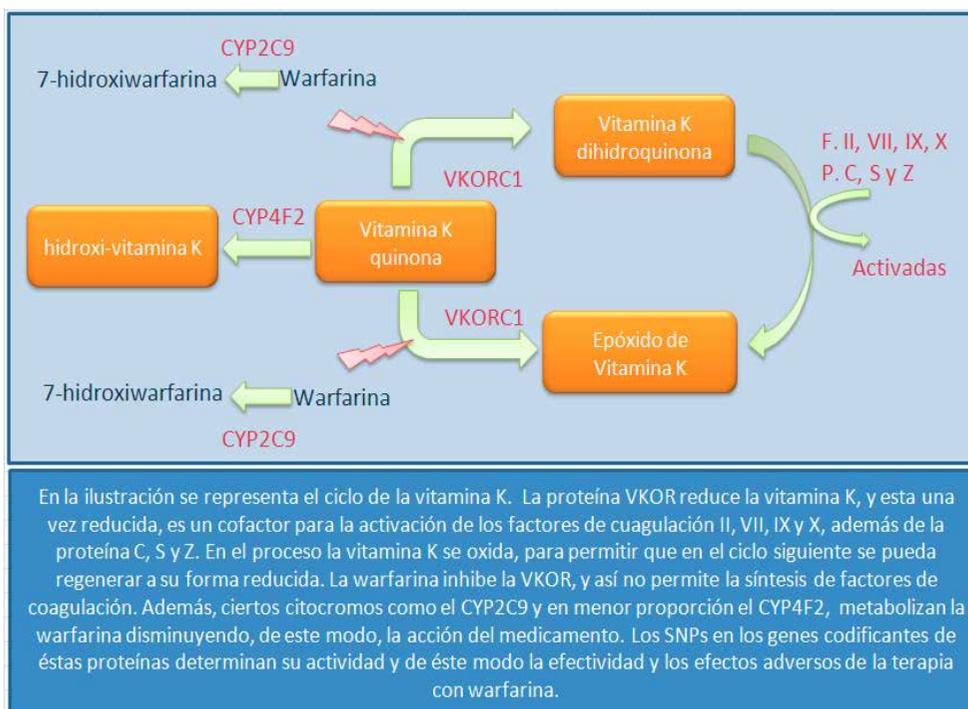
### **Fármacos Cardiovasculares**

Se ha comprobado la eficacia de varios fármacos en el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular, muchos de estos agentes, con estrechos índices terapéuticos que son influenciados por la variación genética; un abanico de fármacos para los cuales las aproximaciones farmacogenómicas tendrán gran beneficio clínico. Por ejemplo, la FDA actuó rápidamente cambiando el rótulo de precauciones de warfarina y clopidogrel, advirtiendo de la variación genética y los polimorfismos. Actualmente, se ha comprobado la utilidad clínica de realizar test farmacogenéticos de rutina para los dos medicamentos (35-37).

La warfarina es uno de los anticoagulantes más utilizados a nivel mundial, a pesar de presentar serios efectos adversos durante su uso, siendo más usuales la hemorragia y la coagulación indeseable, esto ha convertido a la warfarina en uno de los medicamentos responsables más comunes de pacientes en urgencias (38).

En el 2004, se descubrió la molécula blanco de la warfarina, la subunidad 1 del complejo epóxido reductasa de la vitamina K (*VKORC1*) y poco después, se identificaron SNPs en el *VKORC1* que estaban asociados con la dosis de anticoagulante necesario para alcanzar el valor INR (39). Luego, en 2009, se llevó a cabo un estudio de asociación a través de todo el genoma buscando asociaciones entre cientos de miles SNPs y la dosis de warfarina en cerca de 100 pacientes que consumían warfarina (40), identificando dos SNPs que explican cerca del 30 al 40% de la variación total a la dosis de warfarina (41), *CYP2C9* y *VKORC1*. Una confirmación contundente a estos resultados se obtuvo en un estudio que comparó cerca de 900 pacientes que utilizaban warfarina divididos en dos grupos; el grupo control y el grupo en que se tuvo en cuenta a *CYP2C9* y *VKORC1* para la dosis de cada paciente. Seis meses después del inicio de la terapia con warfarina, las hospitalizaciones por hemorragia fueron 28% menos comunes en el grupo con genotipificación de los SNPs frente al grupo control (42). En la Ilustración 2 se explica el papel de dichos genes en el ciclo de la vitamina K y en la acción de la warfarina.

La FDA revisó el rótulo de la warfarina en febrero de 2010 al proveer dosificaciones basándose en los distintos genotipos reportados y sugiriendo que el genotipo se traiga a consideración cuando se prescriba el medicamento (43). En Colombia, Isaza *et al*, estudió las



**Figura 2.** Farmacogenómica de la warfarina (39).

causas de la exagerada respuesta a la warfarina en 145 pacientes colombianos, encontrando que el 100% de los pacientes tenía entre uno y tres marcadores genéticos de susceptibilidad (44).

Del mismo modo se ha modificado el rótulo del Clopidogrel (43), al descubrirse que el gen del citocromo encargado de convertirlo de profármaco en su forma activa como anticoagulante, el *CYP2C19*, también era genéticamente polimórfico y reducía el efecto como anticoagulante. Isaza *et al*, estudió en 189 pacientes colombianos la prevalencia de metabolizadores lentos, intermedios y extensivos para omeprazol, el cual es también sustrato del *CYP2C19*; encontrando para la población colombiana una frecuencia baja de metabolizadores lentos (1.1%) comparada con los mexicanos (5.5%), lo cual será útil en el futuro para las recomendaciones de dosificación en la población colombiana.

### **Agentes Utilizados en Enfermedades Infecciosas**

Es bien sabido, que la causa más común de terminación de los ensayos clínicos que investigan nuevos medicamentos es la hepatotoxicidad, la cual suma el 33% de dichas terminaciones (45,46). Éste es el caso de la Floxacilina, un antibiótico ampliamente utilizado en Australia y Europa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas, el cual se asocia con una forma

inusual de hepatitis colestática, con una incidencia aproximada de 8.5 por cada 100,000 pacientes (46). En 2009, se analizó los genotipos de 51 personas con daño hepático a consecuencia del consumo de Floxacilina y 282 controles, resultando una fuerte asociación entre la presencia de HLA-B5701 y la patología hepática (47).

Otro SNP muy relacionado con el HLA-B5701, cuya presencia está fuertemente asociada con respuestas de hipersensibilidad en pacientes tratados con acabavir (48). La FDA ha recomendado que se lleve a cabo el genotipo de los pacientes que utilicen este fármaco en busca de SNPs del HLA (49).

Existe otro ejemplo de farmacogenómica en agentes para tratar infecciones de tipo crónico en el virus de la hepatitis C, estado que se desarrolla aproximadamente en el 80% de los pacientes infectados con el virus y es una causa primaria de falla hepática (46). El tratamiento exitoso de la infección crónica por hepatitis C incluye una respuesta virológica sostenida, lo cual es definido por un nivel no detectable de RNA del virus en plasma. Desafortunadamente, solo el 40 al 50% de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C cumplen dicha condición con el tratamiento empleado en la actualidad para tratar la enfermedad: inyecciones de interferón alfa pegilado junto con ribavirina oral por 48 semanas (50).

Recientemente, en tres diferentes estudios de asociación del genoma en los que se involucraron pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y que fueron tratados con interferon alfa pegilado y ribavirina, se encontró una asociación entre la variante *IL28B*, el gen codificante para la interleuquina 28B, y la respuesta a la terapia (51-53).

### **Fármacos Antineoplásicos**

El campo de la farmacogenómica en cáncer es complicado por el hecho que dos genomas estén implicados: El genoma del paciente y el genoma del tumor. Obviamente, el genoma del tumor tiene un rol crítico en la variación a la respuesta frente a la terapia antineoplásica, encontrándose como ejemplos clásicos, la sobreexpresión o la amplificación de *HER2* en pacientes con cáncer de mama y la respuesta de estos tumores a trastuzumab (54), y el aumento de la sensibilidad al gefitinib entre los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña que tienen mutaciones en el gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (55). Un ejemplo reciente compromete una mutación en el gen *BRAF* el cual codifica para una serina-treonina protein-kinasa. Debido a que un inhibidor específico, PLX4032, tiene como blanco el mutante activado de la kinasa, hay un efecto farmacogenético en que el PLX4032 prolongue la supervivencia en pacientes portadores de la mutación. Este hallazgo clínico se fundamenta en el descubrimiento de la mutación de *BRAF* a través del secuenciamiento de gran cantidad de genes de kinasa en tumores (56).

De otro lado, los SNPs en el gen codificante para la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) en el genoma de la persona, puede resultar en un aumento a la sensibilidad al mercaptopurina como resultado de una disminución en el metabolismo, mientras que el número de repeticiones de TA en el promotor de *UGT1A1* en el genoma de la persona puede incrementar los efectos tóxicos de irinotecan, también a consecuencia de una disminución en el metabolismo (14).

## **Evolución y Consideraciones de la Terapia Génica**

### **¿Qué es la Terapia Génica?**

La terapia génica (TG) es una herramienta que abre un nuevo horizonte terapéutico para el tratamiento de diferentes enfermedades, mediante la transferencia de material genético a las células (57), la cual se puede llevar a cabo de dos maneras distintas: la transferencia de genes a las células del paciente (*in vivo*), o el trasplante de células genéticamente modificadas para así llevar a cabo una función específica (*ex vivo*), con

el fin de modular la progresión de la entidad clínica, mejorar o potenciar una función específica o reemplazar un gen defectuoso (58). Ambos tipos de terapia, *in vivo* y *ex vivo*, usan vectores, virales o no virales, que expresan el gen o los genes de interés terapéutico (3). Los vectores no virales incluyen liposomas, ADN desnudo y complejos ADN-proteínas, mientras los vectores virales derivan de virus que se atenúan con el objetivo de prevenir la infección destructiva en los tejidos diana (59).

La TG tiene como base la existencia de dos tipos de intervenciones sobre la base de las células que sean blancos del procedimiento: la Terapia Génica germinal y la Terapia Génica somática (60). La de tipo germinal tiene como objetivo eliminar radicalmente las enfermedades que son producidas por defectos en algún gen mediante la sustitución del gen dañado en el individuo y en su descendencia, mientras que en la somática se modifican las características genéticas de las células que no son germinales; es decir, las que pertenecen a un tejido adulto por lo que las consecuencias genéticas de este procedimiento no son transmitidos a la descendencia (61).

### **Problemas de Aplicación de la Terapia Génica**

A pesar de que se han observado pequeños avances en las investigaciones y los ensayos de Terapia Génica realizados hasta ahora, los logros han sido limitados y los resultados bastante modestos (62). Uno de los elementos que limitan el desarrollo de la Terapia Génica se basa en que a pesar de que este procedimiento puede ser empleado en el tratamiento de múltiples enfermedades, su aplicación está matizada por determinados factores que condicionan su uso. Algunos de estos factores se resumen en la tabla 2.

## **Aplicaciones de la Terapia Génica**

### **Terapia Génica como Tratamiento para Enfermedades del Sistema Nervioso Central**

La manifestación clínica de la mayoría de las enfermedades del sistema nervioso central se extiende desde disfunción neuronal hasta pérdida. Las enfermedades como la epilepsia y neurodegeneración (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson) comparten los mismos mecanismos celulares y moleculares como el estrés oxidativo del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial, factores que contribuyen a la pérdida de la función de las neuronas (63).

Para prevenir dicha disfunción, en la actualidad se ha investigado el papel de los denominados factores neurotróficos (NTFs), los cuales inducen la secreción de

**Tabla 2.** Factores que condicionan el uso de la terapia génica.

|  |
|--|
| Tipo de herencia                                 |
| - Enfermedades monogénicas**                     |
| - Enfermedades multigénicas                      |
| Patrón de herencia                               |
| - Herencia recesiva**                            |
| - Herencia dominante                             |
| Naturaleza de la mutación que causa la patología |
| - Pérdida de la función**                        |
| - Ganancia funcional                             |
| Control de la expresión génica                   |
| - Control no excesivo**                          |
| - Control excesivo                               |
| Tamaño del gen insertado en el vector            |
| - Genes pequeños**                               |
| - Genes de gran tamaño                           |
| Tejido donde se manifiesta la patología:         |
| - Células extraíbles**                           |
| - Células de difícil extracción                  |

\*\* Características deseables para el uso de terapia génica.

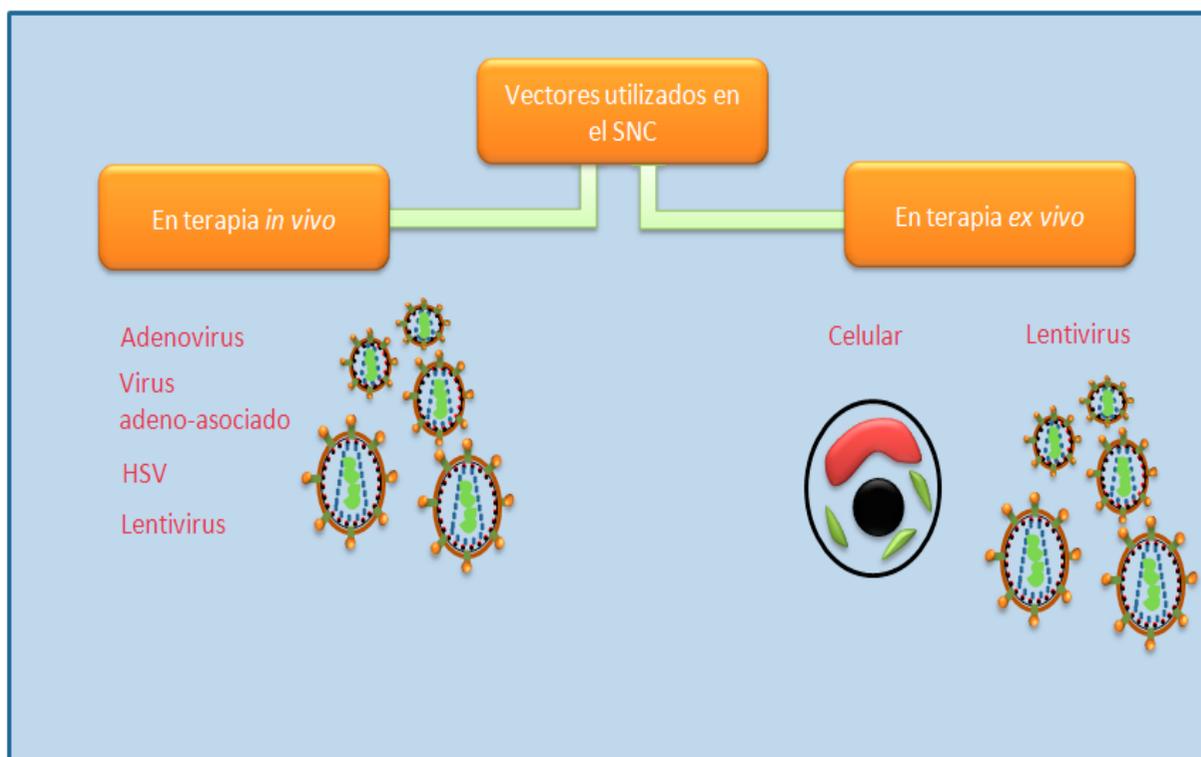
proteínas relacionadas con múltiples aspectos del desarrollo neuronal, incluido el mantenimiento neuronal, la supervivencia, el crecimiento axonal y la plasticidad sináptica. Esto los convierte en posibles candidatos para la prevención de la neurodegeneración y la promoción de neuroregeneración (64), así como terapia para enfermedades en las que se altera la función neuronal, tales como la lesión de la médula espinal, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, dolor neuropático y los accidentes cerebrovasculares (65).

### Vectores Utilizados en el SNC

Los vectores utilizados en el SNC, dependen de la modalidad de la TG, es decir, si esta es *in vivo* o *ex vivo*. En la Ilustración 3, se aclara que vectores se utilizan en cada caso (66).

### La Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial, se caracteriza por un trastorno neurodegenerativo asociado con un progresivo deterioro funcional, demencia y pérdida neuronal que se inicia en regiones específicas y progresa de una manera específica. El elemento más crítico para el declive en la memoria y la



**Figura 3.** Vectores utilizados para terapia génica en el SNC (58).

cognición parece ser la pérdida de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal (BFCNs) del núcleo basal de Meynert (NBM) (67). El factor de crecimiento nervioso (NGF) es el factor neurotrófico determinado en dichas neuronas. En ausencia del NGF, las neuronas muestran contracción colinérgica, reducción de la densidad de la fibra nerviosa y baja regulación enzimática de los neurotransmisores, lo que resulta en una disminución de la transmisión colinérgica (68). El NGF no cruza barrera hematoencefálica y cuando se administra sistémicamente tiene una vida media corta, por lo que debe ser administrada directamente en el cerebro. En una prueba inicial de NGF en pacientes con EA, la infusión continua de NGF en los ventrículos cerebrales se puso a prueba, pero debido a los efectos secundarios adversos que ocurrieron en los sujetos, incluyendo dolor y pérdida de peso, la prueba concluyó sin beneficios evidentes.

La TG ha contribuido a la ampliación del horizonte terapéutico frente a las enfermedades neurodegenerativas, en donde el común denominador en cuanto al mecanismo de desarrollo de algunas de estas entidades es la presencia de proteínas mal plegadas, cuyo rol en el desarrollo de dichas patologías no se conoce bien, aunque se sabe de su neurotoxicidad mediada por la activación de las células de la microglía (69), sin embargo la terapéutica está enfocada a degradar las proteínas aberrantes o a prevenir la formación de las mismas (70).

Por otro lado, se sabe que el metabolismo del colesterol está relacionado estrechamente con el Alzheimer, dado que este aumenta su producción y por ende los depósitos de amiloide B. Puesto que el colesterol es sintetizado *in situ*, no puede ser degradado ni puede cruzar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, una forma exportable de colesterol es 24S-hidroxicolesterol, generado por la 24-hidroxilasa, codificada por el gen CYP46A1. Es así que por medio de la inserción de este gen en un vector adeno asociado (VAA), en la corteza y en el hipocampo, se demostró que se reducían los depósitos de amiloide B. VAA es parvovirus humano compuesto por una cadena sencilla de DNA. Este es promisorio en la TG, dado que no es patogénico, presenta baja toxicidad, es poco inmunogénico, y permite la expresión del gen deseado por un período prolongado de tiempo (71).

Estos factores de crecimiento del Sistema Nervioso, potencian la función celular y previenen la muerte neuronal, inhibiendo las vías proapoptóticas y participando en la activación de las señales antiapoptóticas. De ahí que el uso de estos factores en la terapia génica ofrece una alternativa preventiva contra la degeneración neuronal, más que brindar un mecanismo compensatorio a esta última. Sin embargo, es importante destacar que

estos factores de crecimiento deben alcanzar concentraciones específicas en lugares particulares del cerebro que contienen neuronas degenerativas, por otro lado debe evitarse su propagación a sitios indeseados, para así evitar efectos adversos (72).

La solución a este obstáculo es la TG, al permitir la entrega de el factor de crecimiento al sitio deseado por medio del cultivo de células autólogas modificadas genéticamente para que lo produzcan (TG *ex vivo*); o induciendo la expresión del factor de crecimiento por medio de un vector viral (TG *in vivo*). Es de esta manera que se reducen los efectos adversos antes mencionados. En la terapia *ex vivo*, usada en un estudio clínico, fase I; se concluyó que era un método seguro y eficaz, al menos en cuanto al trofismo de las neuronas estimuladas. Hay evidencia que sostiene la superioridad de la TG *in vivo* sobre la TG *ex vivo* (60,73).

### **Terapia Génica y Oligonucleótidos Antisentido**

Los eventos patogénicos primarios y secundarios de la EA son teóricamente susceptibles de intervención con terapia génica y oligonucleótidos antisentido (60). En los procesos neurodegenerativos, la terapia génica podría usarse para expresar genes deficientes, compensar funciones perdidas o inhibir la expresión de genes responsables de fallos metabólicos o acumulación de sustancias tóxicas (61).

En la enfermedad de Alzheimer, la utilidad de la terapia génica sería para: liberar factores neurotróficos en el cerebro, reponer neurotransmisores deficientes, corregir mutaciones genéticas puntuales, activar genes deficientes, regular factores de transcripción e inducir la activación de neuronas embrionarias pluripotenciales para que sustituyan a neuronas muertas (68,71).

También se están realizando estudios preclínicos con oligonucleótidos antisentido para neutralizar procesos neurodegenerativos (69). Aunque se perciben múltiples problemas técnicos en el uso de este procedimiento terapéutico, los eventos patogénicos primarios y secundarios de la EA cumplen criterios para ensayar experimentalmente este tipo de intervención.

### **Otras Aplicaciones de la Terapia Génica**

Existe una amplia gama de entidades que pudieran ser tratadas mediante este mecanismo, este es el caso de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), en donde lo que se hace es transducir células leucémicas con un vector vírico para que expresen genes estimulantes del sistema inmune, cuya actividad está dirigida en contra de las células malignas. Este mecanismo ha sido ampliamente estudiado en neoplasias hematológicas, en partículas

LLC (74). El vector ideal para la terapia debería satisfacer las siguientes características: alta eficiencia de transducción, alto nivel de expresión del transgen, no debe replicarse, baja probabilidad de causar una infección activa; no debe inducir proliferación de las células neoplásicas, así como este no debe ser tóxico para dichas células (75); además, el vector debe ser cuidadosamente elegido para una entidad particular (76).

Los adenovirus cuentan con ciertas características que los hacen atractivos para la transferencia de genes a células diana particulares, entre ellas que son capaces de infectar una amplia gama de células con altas y bajas tasas de división, aparte de ello su genoma resulta fácilmente manipulable (61). Sin embargo no se usan en procesos crónicos dado que pueden evocar una respuesta inmune importante que puede condicionar una expresión transitoria del transgen, aún así son ampliamente usados en tumores dado que se requiere una expresión transitoria del transgen para erradicar el tumor (77).

Así mismo la terapia génica ofrece una alternativa atractiva, diferente a la terapia farmacológica y a la revascularización para la enfermedad cardíaca isquémica en diferentes modelos de isquemia del miocardio, induciendo la angiogénesis y disminuyendo la apoptosis por medio de la expresión de factores de crecimiento tales como: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), Factor de Crecimiento de los Fibroblastos (FGF), Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que ha demostrado ser un factor importante en la angiogénesis cardíaca en perros con infarto del miocardio; se ha demostrado su eficacia y seguridad en diferentes estudios clínicos (78,79).

Además, la transferencia de genes codificantes de agentes antioxidantes (Glutation peroxidasa, Hemo Oxigenasa 1, Superóxido Dismutasa); ha demostrado ser promisorio en modelos experimentales, no sólo en la injuria isquémica cardíaca, sino también hepática, intestinal, pulmonar y en el sistema nervioso central (75,79).

Por otro lado, los pacientes con Inmunodeficiencia Severa Combinada (ISC), en donde se incluyen las entidades caracterizadas por un desarrollo anormal de Linfocitos T (LT) y por una deficiencia en los de Linfocitos B (LB) funcionales, condicionan a estos pacientes a una alta susceptibilidad de infecciones, y típicamente mueren antes de los dos años a menos que la reconstitución inmunológica se lleve a cabo satisfactoriamente (74). Para ello, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el tratamiento de elección y también para formas complejas de Inmunodeficiencias Severas Primarias (ISP). Sin embargo esta alternativa sólo es válida en el 15% de los casos, en donde el donante y el

receptor son HLA compatibles. En caso de no ser HLA compatibles, se practica trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas carecientes de células T, lo que resulta en más del 95% de supervivencia; esto sólo si el trasplante se hace antes de los 3.5 meses de vida; sin embargo la mayoría de pacientes no logran generar una reconstitución completa de linfocitos B, por lo que van a requerir administración intravenosa de inmunoglobulinas de por vida (80,81).

Además, la quimioterapia y el uso de fármacos inmunosupresores para prevenir la enfermedad de injerto contra el huésped, causan de demora en la reconstitución inmunológica, por lo que estos pacientes tienen un mayor riesgo de infectarse después del trasplante. Es por ello que la TG, es una alternativa interesante para estos pacientes (77).

Para el caso de la deficiencia de Adenosina Deaminasa (ADA), hace 20 años se hacía TG dirigida a linfocitos en sangre periférica, a través del uso de retrovirus; hoy en día, las células CD34+ son el centro de atención, dado que es posible proporcionar el gen de la ADA por medio del uso de retrovirus; esto sería evidenciado en un estudio en Milan en donde 13 de 15 pacientes no necesitaron terapia de reemplazo de la enzima; así mismo, 18 de 20 pacientes lograron reconstitución de Linfocitos T en la ISC ligada al X; sin embargo 5 pacientes desarrollaron leucemia, 1 de estos falleció. Se cree que el desarrollo de esta entidad se debe a la integración del material del retrovirus en el *loci* del oncogen *Lim domain only 2* (LMO-2), esto se conoce como mutagénesis de inserción, que sería una de las limitantes de la TG en el manejo de inmunodeficiencias (82).

## Conclusiones

Se hace imperativo destacar que la farmacogenética, la farmacogenómica y la terapia génica, no poseen la misma definición, por el contrario la farmacogenética debe interpretarse como el estudio de los efectos de genes individuales en la variación de la respuesta ante los medicamentos; así mismo esta última debe considerarse como el precursor de la farmacogenómica, que contempla no un cambio de un único gen como blanco terapéutico sino que considera asociaciones a lo largo de todo el genoma.

Se encuentra interesante como a partir del estudio de SNP, se cuenta con marcadores de hipersensibilidad frente a diversos fármacos, lo que facilita el uso por parte del médico tratante, pues permite predecir adecuadamente eventuales reacciones de hipersensibilidad. Así mismo es de notoria relevancia dejar claro que existen diversos factores que intervienen en la respuesta frente a un determinado fármaco, dentro de los cuales se encuentran: edad, interacciones farmacológicas, entre otras.

Es tan notorio el avance en la farmacogenética, que se ha podido establecer el perfil farmacocinético de diversos fármacos, contribuyendo así al desarrollo de una medicina personalizada. En general son diversas las patologías humanas cuyo tratamiento puede potenciarse, evitando efectos adversos; este es el caso de enfermedades infecciosas, el cáncer y diversas enfermedades cardiovasculares.

Por otro lado, es destacado el rol de la TG en la terapéutica moderna, en donde las limitaciones de tratamientos previos pueden ser superadas. Es evidente que esta ha mejorado la perspectiva en diversas entidades tales como: LLC, Inmunodeficiencias, Enfermedad Cardíaca Isquémica, Alzheimer, Parkinson; entre otras.

Finalmente, es sorprendente como a partir del conocimiento minucioso del genoma humano, se desprenden alternativas terapéuticas tan atractivas en base a la farmacogenómica, así como también es destacable el manejo de diferentes patologías en base a terapia génica, una alternativa prometedora en la terapéutica.

## Referencias

- Lambert D. Pharmacogenomics. *Intensive care med.* 2010; 11(9): 374-376.
- Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* 1956;2:576
- Meyer UA. Pharmacogenetics e five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004; 5: 669-676.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010; 363:166-76.
- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011; 364:1134-43.
- Woodcock J. Assessing the clinical utility of diagnostics used in drug therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:765-773.
- Kalow W, Tang KB, Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics.* 1998; 8:283-9.
- McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:101-121.
- Wang L, McLeod H, Weinshilboum R. Genomics and drug response. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1144-53.
- Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7:223-45.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature.* 2002; 409:928-33.
- Feero WG, Gutmacher AE, Collins FS. Genomic medicine — an updated primer. *N Engl J Med.* 2010; 362:2001-11.
- Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:9-39
- McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41:101-21.
- Wang L, McLeod H, Weinshilboum R. Genomics and drug response. *N Engl J Med.*2011; 364: 1144-53.
- Xie G, Zou J, Hu Z, Zhang J, Fei Y, Chen S. Individual variability in the disposition of and response to clopidogrel: Pharmacogenomics and beyond. *Pharmacol Ther.* 2011; 129(3):267-89.
- Liang L, Chuan-Jiang L, Yan-Jun Z, Lei Z, Hai-Xia J, Bo Si-Tu. Simultaneous detection of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms based on the SNaPshot assay. *Clin Biochem.* 2011; 44(5-6):418-22.
- Daly A. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clinic Pharmacokinetic.* 2006; 45(1):13-31.
- Lamba V, Panetta J, Schuetz E. Genetic predictors of inter-individual variability in hepatic CYP3A4 expression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 332(3): 1088-99.
- Petzinger E, Geyer J. Drug transporters in pharmacokinetics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006; 372: 465-475
- Chen J, Lu L, Feng Y, Wang H, Dai L, Li Y, Zhang P. PKD2 mediates multi-drug resistance in breast cancer cells through modulation of P-glycoprotein expression. *Cancer Letters.* 2011; 300(1): 48-56.
- Kobayashi T, Ishida T, Okada Y, Ise S, Harashima H, Kiwada H. Effect of transferring receptor-targeted liposomal doxorubicin in P-glycoprotein mediated drug resistant tumor cells. *International journal of pharmaceutics.* 2007; 329(2): 94-102.
- Lamprecht A, Benoit J. Etoposide nanocarriers suppress glioma cell growth by intracellular drug delivery and simultaneous P-glycoprotein inhibition. *Journal of Controlled Release.* 2006: 112(2): 208-213.
- Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells. *Journal of mammary gland biology and neoplasia.* 2009; 14(1): 3-9.
- Loscher W, Polschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *Neurotherapeutics.* 2005; 2(1): 86-98.
- Eyal S, Hsiao P, Unadkat J. Drug interactions at the blood-brain barrier: fact of fantasy? *Pharmacology and therapeutics.* 2009; 123(1): 80-104.
- Linnet K, Broeng T. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. *Focus on the psychotropic drugs.* 2008; 18(3): 157-169.
- Cianfriglia M, Dupuis M, Molinari A, Verdoliva A, Costi R, Galluzzo M, et al. HIV-1 integrase inhibitors are substrates for the multidrug transporter MDR1-P-glycoprotein. *Retrovirology.* 2007; 4:17.
- Evans W, McLeod H. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003; 348(6): 538-550.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold H, Brockmoller J, John A. Functional polymorphisms of the hu-

- man multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of the on allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(7):3473-8.
31. Kweekel D, Guchelaar H, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer treatment Reviews*. 2008; 34(7):656-669.
  32. Sánchez M, Herranz J, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán E, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: Relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure*. 2010; 19(2): 93-101.
  33. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Archives of medical research*. 2007; 34(2):154-159.
  34. Fuster V, Sweeteney J. Clopidogrel and the reduced-function CYP2C19 genetic variant: a limited piece of the overall therapeutic puzzle. *JAMA*. 2010; 304: 1839-40.
  35. Mega J, Simon T, Collet J, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with a clopidogrel predominantly for PCI: a meta analysis. *JAMA*. 2010; 304: 1821-30.
  36. Paré G, Metha S Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*. 2010; 363:1704-14.
  37. Budnitz D, Shegab N, Kegler S, Richards C. Medications use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*. 2007; 147:755-65.
  38. Li T, Chang C, Jin D, Lin P, Khvorova A, Stafford D. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004;427: 541-4.
  39. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet*. 2009; 5(3):e1000433.
  40. Sagreya H, Berube C, Wen A, et al. Extending and evaluating a warfarin dosing algorithm that includes CYP4F2 and pooled rare variants of CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:407-13.
  41. Epstein R, Moyer T, Aubert R, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2813-5.
  42. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (Clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/PostmarketDrugSafetyInformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm>.)
  43. Isaza C, Henao J, Beltrán L. Resistencia y sensibilidad a warfarina. *investigaciones andinas*. 2010. 12(20): 12-100.
  44. Isaza C, Henao J, Isaza J, Sepúlveda J, Beltrán L. Phenotype-phenotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clinical Pharmacology*. 2007. 7:1-5.
  45. Russmann S, Kaye J, Jick S, Jick H. Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60:76-82.
  46. Daly A, Donaldson P, Bhatnagar P, et al. HLA-B\*57:01 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-9.
  47. Malla S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B 4701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 727-32.
  48. Information for healthcare professionals: abacavir (marketed as Ziagen) and abacavir-containing medications. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm123927.htm>.)
  49. Shepard C, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558-67.
  50. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41: 1100-4.
  51. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
  52. Ge D, Fellay J, Thompson A, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
  53. Feero G, Gutmacher A. Genomics and the continuum cancer care. *N Engl J Med* 2011;364:340-50
  54. Lynch T, Bell D, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2129-39.
  55. Flaherty K, Puzanov I, Kim K, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *Engl J Med*. 2010; 363:809-19.
  56. Jin X, Yang Y, Li Y. Gene therapy: Regulations, ethics and its practicalities in liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008 April 21; 14(15): 2303-2307.
  57. Richardson RM, Varenika V, Forsayeth JR, Bankiewicz KS. Future Applications: Gene Therapy. *Neurosurg Clin N Am*. 2009 April ; 20(2): 205–210.
  58. Garcia R, Gonzalez M. Terapia génica. Perspectivas y consideraciones éticas en relación con su aplicación. *Rev haban cienc méd*. 2008; 7(1).
  59. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Presente terapéutico y retos futuros (segunda parte). *Revista Colombiana de psiquiatría*. 2008; 30(4): 323-350.
  60. Herweijer H, Wolff J. Progress and prospects: naked DNA gene transfer and therapy. *Gene Therapy* (2003) 10, 453–458.
  61. Junior A. Gene therapy progress and prospects: adenoviral vectors. *Gene Therapy*. 2009; 10: 1135–1141.
  62. Herweijer H, Wolff J. Progress and prospects: naked DNA gene transfer and therapy. *Gene Therapy*. 2003; 10, 453–458.
  63. Munoz I, Bates G. The importance of integrating basic and clinical research toward the development of new therapies for Huntington disease. *J Clin Invest*. 2011;121(2):476–483.
  64. Baltimore M. Viral vectors for neurotrophic factor delivery: A gene therapy approach for neurodegenerative diseases of the CNS. *Pharmacol Res*. 2010; 61(1): 14–26.
  65. Dinah S, Aronin N. Oligonucleotide therapeutic approaches for Huntington disease. *J Clin Invest*. 2011;121(2):500–507.

66. Sinn P, Sauter S, McCray P. Gene Therapy Progress and Prospects: Development of improved lentiviral and retroviral vectors – design, biosafety, and production. *Gene Therapy*. 2009; 12: 1089–1098.
67. Wells D. Gene Therapy Progress and Prospects: Electroporation and other physical methods. *Gene Therapy*. 2009; 11:1363–1369
68. Lim S, Airavaara M, Harvey B. Viral vectors for neurotrophic factor delivery: A gene therapy approach for neurodegenerative diseases of the CNS. *Pharmacological Research*. 2010 January; 61(1): 14-26.
69. Tuszyński M. Nerve Growth Factor Gene Therapy in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007. 21(2).
70. Federoff H, Maguire-Zeiss A. Immune-Directed Gene Therapeutic Development for Alzheimer's, Prion, and Parkinson's Diseases. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009; 4(3): 298–308.
71. Hudry E, Van Dam D, Kulik W, De Deyn P, Stet F, Ahouansou O, et al. Adeno-associated Virus Gene Therapy With Cholesterol 24-Hydroxylase Reduces the Amyloid Pathology Before or After the Onset of Amyloid Plaques in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Mol Ther* 2010; 18(1):44-53.
72. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *The Lancet*. 2004; 363(9415): 1139-1146.
73. Li S, Huang L. Gene therapy progress and prospects: non-viral gene therapy by systemic delivery. *Gene Therapy* (2008) 13, 1313–1319.
74. W, Kipps T. Gene therapy and active immune therapy of hematologic malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20 (3): 557-568 .
75. Alton E, Griesenbach U. Gene transfer to the lung: Lessons learned from more than 2 decades of CF gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009; 61(2): 128-139
76. Tas S, Vervoordeldonk M, Tak P. Gene Therapy Targeting Nuclear Factor-κB: Towards Clinical Application in Inflammatory Diseases and Cancer. *Curr Gene Ther*. 2009; 9(3):160-70.
77. Pessach I, Notarangelo Luigi. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Looking ahead, toward gene correction. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 24.
78. Lavu M, Gundewar S, Lefer D. Gene therapy for ischemic heart disease. *J Moll Cell Cardio*. 2011; 50(5): 742-750.
79. Wu J, Hecker J, Chiamvimonvat N. Antioxidant enzyme gene transfer for ischemic diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009; 61(4): 351-363.
80. Gennery A, Slatter M, Grandin L, Taupin P, Cant A, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better?. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(3): 602-610.
81. Poloni A, Sartini D, Emanuelli M, Trappolini S, Mancini S, Pozzi V, et al. Gene expression profile of cytokines in patients with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced conditioning. *Cytokine* 2011; 53(3):376-383.
82. Ferrua F, Brigida I, Aiuti A. Update on gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10(6):551-556.

## ANESTÉSICOS LOCALES EN TÉCNICAS DE BLOQUEO DE MIEMBRO INFERIOR

MIGUEL PRADA<sup>1</sup>, SANDRA PEÑALOZA<sup>2</sup>, SEBASTIÁN HERRERA<sup>2</sup>, TATIANA MUÑOZ<sup>2</sup>

### Resumen

El desarrollo de los anestésicos locales ha hecho posible un gran avance en las técnicas de anestesia regional y un adecuado manejo del dolor post-operatorio teniendo ventajas como mayor seguridad, menor costo, menor tiempo quirúrgico y un alivio de dolor con adecuadas condiciones de recuperación. Se realizó una revisión de la literatura acerca de los anestésicos locales haciendo énfasis en su estructura, farmacología y efectos adversos que pueden ser una de las mayores complicaciones en dichos procedimientos. Posteriormente se muestra algunas de las diversas técnicas de bloqueo en miembro inferior incluyendo bloqueo femoral, poplíteo y ciático explicando su realización y resaltando su uso médico y quirúrgico.

**Palabras Clave:** Anestesia regional, anestésicos locales, dolor, miembro inferior.

## ANAESTHETICS LOCAL BLOCKING TECHNIQUES LOWER LIMB

### Abstract

Development of local anesthetics has made possible a breakthrough in regional anesthesia techniques and proper management of postoperative pain with advantages such as increased security, lower cost, less surgical time and pain relief with adequate recovery. A review of the literature was conducted on local anesthetics emphasizing their structure, pharmacology and adverse effects that may be one of the major complications in these procedures. Later some of the various blocking techniques in lower limb were shown including femoral block, popliteal and sciatic, explaining his conduct and highlighting its medical and surgical use.

**Keywords:** Regional anesthesia, local anesthetics, pain, lower limb.

### Introducción

Los bloqueos nerviosos de la extremidad inferior son técnicas comúnmente usadas para proveer anestesia quirúrgica, seguridad y analgesia post-operatoria. Estos bloqueos disminuyen la incidencia de síndromes de dolor post-operatorio (1).

En comparación con otras técnicas anestésicas como lo son la anestesia epidural y raquídea, los bloqueos de miembro inferior presentan menos efectos adversos como hipotensión, bloqueo motor prolongado de la ex-

tremidad, retención urinaria y puede ser seguro utilizarlos en pacientes anticoagulados, sépticos y con riesgo de inestabilidad hemodinámica.

La eficiencia de dichos bloqueos se evidencia por un menor tiempo en el quirófano y un menor tiempo en la unidad de cuidados post-anestésicos, la técnica guiada por ultrasonido es más precisa en cuanto a la implantación de la aguja y el catéter, lo que la hace de preferencia en algunos centros en comparación de los procedimientos en los cuales se utiliza nervio estimulador aunque en la actualidad se utilizan en conjunto (2).

<sup>1</sup> Residente del programa de Anestesiología, Facultad de Medicina UMNG.

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

\* Correspondencia: Sandra Michelle Peñaloza Herrera [smpenaloza@gmail.com](mailto:smpenaloza@gmail.com), Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No 49- 00, Bogotá, Colombia.

## Historia

Los orígenes de la anestesia local se remontan al período de los incas, los cuales facilitaban la trepanación de los cráneos mascando las hojas de coca y dejaban gotear la saliva producida sobre la herida (3). Años más tarde Albert Niemann un químico alemán sintetizó el alcaloide activo de esta hoja y lo llamó cocaína, notando efectos como entumecimiento de la lengua y privación de la sensibilidad, estudios que fueron complementados por Sigmund Freud quien busco sus propiedades, características eufóricas y estimulantes, e intentó utilizarla para el manejo de la adicción a la morfina (4,5).

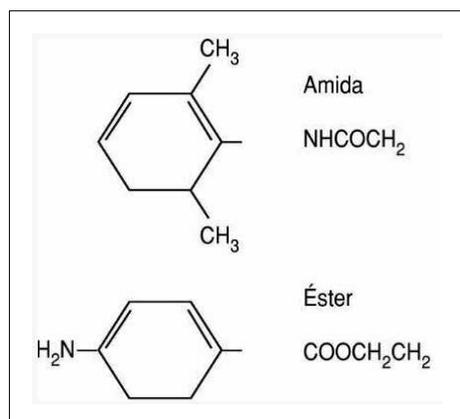
En 1885 un joven oftalmólogo de Viena llamado Carl Koller instiló en su propia córnea cocaína notando una pérdida de sensibilidad por esta (4). A pesar de lo descrito, se habla de un verdadero inicio de la anestesia regional después del descubrimiento hecho por Koller, ya que el informe del empleo de cocaína como anestésico local fue revolucionario (6), dando pie a que el doctor Burle inyectara cocaína cerca del nervio cubital, para realizar la extracción de una bala y también que Hall y Halstead aplicaran cocaína intradérmica para bloqueos regionales del nervio facial, plexo braquial y los nervios pudendo interno y tibial posterior; pero debido a su perfil adictivo, corta duración, y perfil tóxico se limitó su uso, esto hasta el desarrollo de una nueva molécula diseñada en 1904, la procaína por Einhorn (3,7). Con la generación de anestésicos aminoamidas como la lidocaína y la bupivacaina en 1943 y 1957 respectivamente, se consiguió menos efectos adversos y un mejor perfil de seguridad (7).

## Farmacología

La anestesia local consiste en el bloqueo de los impulsos nerviosos principalmente nociceptivos con el fin de suprimir sensibilidad y dolor. En ocasiones el bloqueo sirve para suprimir la actividad eferente simpática de origen vasoconstrictor, además de esto también tiene la capacidad de inhibir varios receptores, aumentar la liberación de glutamato y deprimir la actividad de algunas vías de señalización intracelular (8,9).

## Química y Estructura

Los anestésicos locales tienen en su estructura química una parte hidrofílica (amina terciaria o secundaria) y otra hidrofóbica (aromática) que se encuentran separadas por un éster o una amida (10). Este grupo de unión es quien determina algunas de las propiedades farmacológicas de estos agentes. Por ejemplo, los asociados a un éster son hidrolizados más rápido por las esterasas plasmáticas. Por tanto la hidrofobicidad aumenta la potencia, la duración de acción, mayor afinidad por los canales de sodio, aumenta la toxicidad (11,12). Figura 1.



**Figura 1.** Estructura química de los anestésicos locales tipos éster y amida. Tomado de: Arribas J, Rodríguez P, Esteve A, M Beltrán. *Anestesia local y locorregional en cirugía menor. Emergen: 2001; 27:471-481.*

Dentro de los grupos éster se encuentran; la cocaína, procaina, tetracaina y benzocaina y dentro del grupo de las amidas; la bupivacaina, lidocaína, mepivacaina, etidocaina, prilocaina y ropivacaina.

## Mecanismo de Acción

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir la permeabilidad de sodio a través de las membranas excitables que generalmente se da por una despolarización transitoria de la membrana. A medida que la acción anestésica se desarrolla de manera progresiva en un nervio, el umbral de excitabilidad eléctrica aumenta gradualmente, se genera una caída en el potencial de acción, la conducción del impulso se ralentiza y la conducción nerviosa falla finalmente. Además del bloqueo en los canales de sodio, estos medicamentos también pueden bloquear los canales de potasio a grandes concentraciones (9,10).

Las fibras nerviosas que primero se ven afectadas por el bloqueo son las fibras A $\gamma$  con las A $\delta$ , después las fibras A $\beta$  y por último las fibras C. Tabla 1.

El mecanismo de acción de los anestésicos varía según los siguientes factores.

### Efectos del PH (pKa 8-9)

Esta propiedad incrementa la estabilidad de los ésteres de anestésicos locales y catecolaminas usados como vasoconstrictores (12).

### Prolongación de la acción por los vasoconstrictores

El tiempo de duración es proporcional al tiempo del contacto del anestésico con el nervio, ya que las cateco-

**Tabla 1.** Sensibilidad del bloqueo de las fibras nerviosas. Elaborado por los autores.

| SENSIBILIDAD PARA EL BLOQUEO DE LAS FIBRAS NERVIOSAS |   |         |               |                                 |                                       |         |
|--|---|---------|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Clasificación  | Localización  | Mielina | Diámetro (μm) | Velocidad de conducción (m/seg) | Función                               | Bloqueo |
| <b>FIBRAS A</b>                                      |   |         |               |                                 |                                       |         |
| <b>Aα</b>  | Vías aferentes y eferentes de músculos y articulaciones | Si      | 6 a 22        | 10 a 85                         | Motor + propiocepción                 | **      |
| <b>Aβ</b>  |   |         |               |                                 |                                       | ***     |
| <b>Aγ</b>  | Eferentes m. liso                                       | Si      | 3 a 6         | 15 a 35                         | Tono muscular                         | ****    |
| <b>Aδ</b>  | Raíces sensoriales, nervios periféricos                 | Si      | 1 a 4         | 5 a 25                          | Dolor, T°, tacto                      | ****    |
| <b>FIBRAS B</b>                                      | Preganglio simpático                                    | Si      | <3            | 3 a 15                          | Vasomotor, visceral, sudor, pilomotor | ****    |
| <b>FIBRAS C</b>                                      |   |         |               |                                 |                                       |         |
| <b>Simpáticas</b>                                    | Postganglio simpático                                   | No      | 0.3 a 1.3     | 0.7 a 1.3                       | Vasomotor, visceral, sudor, pilomotor | *       |
| <b>Raíces nerviosas</b>                              | Raíces sensoriales y nervios periféricos                | No      | 0.4 a 1.2     | 0.1 a 2                         | Dolor, T°, tacto                      | *       |

lamina al unirse a sus receptores ( $\beta_2$  adrenérgicos) causan vasoconstricción y la disminución de la absorción a nivel sanguíneo. Proporcionan ventajas al localizar el anestésico y disminuir la toxicidad, sin embargo también se encuentran efectos deletéreos como la hipoxia, necrosis y gangrena en regiones anatómicas con circulación colateral pobre (9).

## Metabolismo

Es de gran importancia en la práctica clínica debido a que la toxicidad de los anestésicos depende del equilibrio entre la absorción y la eliminación de los preservantes como el metilparabeno y el sulfito. La unión del anestésico a las proteínas en el suero y en los tejidos reduce la biodisponibilidad, y por consiguiente su toxicidad (13).

**Tabla 2.** Dosis máxima de los anestésicos locales. Elaborado por los autores.

| Anestésico local | Dosis plena      | Dosis con adrenalina |
|------------------|------------------|----------------------|
| -Lidocaína       | 300mg (4-5mg/kg) | 500mg (7mg/kg)       |
| -Bupivacaína     | 175mg (1-2mg/kg) | 225mg/kg (3mg/kg)    |
| -Mepivacaína     | 300mg (4-5mg/kg) | 500mg (7mg/kg)       |
| -Prilocaina      | 500mg (7mg/kg)   | 600mg (8.5mg/kg)     |
| -2-Cloroprocaina | 800mg (11mg/kg)  | 1000mg (14mg/kg)     |

Los anestésicos que contienen esteres, son hidrolizados e inactivados principalmente por esterases plasmáticas; colinesterasa y enzimas hepáticas, a nivel raquídeo por poca presencia de estas enzimas la inyección de un agente anestésico persistirá hasta que sea absorbido por la circulación (9). Los anestésicos locales de tipo amida son degradados por el citocromo P hepático

(CYP), reacciones que involucran la desalquilación y posterior hidrólisis (9).

## Efectos No Deseados

### Hipersensibilidad

Dermatitis alérgica o ataque de asma, es importante diferenciar entre alergia y efectos tóxicos en el sitio, en mayor proporción este tipo de reacciones alérgicas son causadas por aquellos compuestos que contienen esteres.

### Neurotoxicidad

Se manifiesta como agitación, inquietud y temblor; producidos por depresión inhibitoria cortical, bloqueando las vías excitatorias, mayores niveles como sucede en la sobredosificación pueden conducir a la depresión del sistema nervioso central, insuficiencia respiratoria y la muerte (14).

La lesión neurológica transitoria está asociada estrechamente con la administración intratecal de altas concentraciones de lidocaína (solución 5%) o con el uso de catéteres medulares de pequeño calibre, que por exposición continua comprometen la cola de caballo y las raíces nerviosas. El mecanismo celular exacto es desconocido, pero se postula que el daño celular causado por la lidocaína, se produce por daño mitocondrial a través del agotamiento de ATP, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la producción de radicales libres de oxígeno. Con el uso de la bupivacaína se produce una alteración de la desfosforilación con el ADP alterando las bombas de cadenas de protones e inhibiendo los complejos de la cadena respiratoria (13,15).

### **Miotoxicidad**

Se han realizado varios estudios para dilucidar el mecanismo de miotoxicidad de los anestésicos locales llegando a conclusiones dependientes de dosis. Estudios hechos con la ropivacaína, *in vitro* puede causar daño de los leiomocitos por una hiperconcentración de calcio, con aumento de la afluencia extracelular y la liberación del retículo sarcoplásmico en el interior celular; a nivel del músculo estriado se genera la misma hiperconcentración seguido por la degeneración lítica del retículo sarcoplásmico, edema celular y necrosis (15).

La liberación patológica de calcio se relaciona con concentraciones  $>1\text{mmol/L}$  activando los receptores de rianodina (RyR), generando daño de las fibras musculares por la hipercontracción, interferencia con la fosforilación oxidativa; que reduce el potencial de membrana mitocondrial y la hace más permeable, conduciendo a la inflamación y apoptosis de la mitocondria con la consecuente reducción de ATP. La bupivacaína abre los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) y genera la muerte celular por edema.

La toxicidad cardiaca se da por dos mecanismos, una directa y otra por los ganglios autónomos con efectos en la conducción con disritmias (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular asociadas a sobredosis de bupivacaína) (15).

### **Toxicidad Sistémica**

Está directamente relacionada con el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje que se producen de manera ubicua en el cuerpo. Las subunidades alfa contienen un sitio específico de unión para las neurotoxinas (saxitoxina) y otro receptor específico para los anestésicos locales, cuando el canal está libre o en estado "inactivo" se genera una reducción de la conductancia de sodio. Cuando el canal entra en su estado cerrado o en reposo durante la repolarización, el anestésico se disocia del sitio de unión con la pérdida del bloqueo. La bupivacaína se disocia del canal de sodio a una velocidad diez veces más lenta que la lidocaína contribuyendo notablemente a su mayor toxicidad cardiaca (15,16).

### **Tratamiento**

Debe interrumpirse inmediatamente la perfusión o inyección del anestésico, deben permitirse medidas de apoyo, tales como, oxígeno suplementario (SaO<sub>2</sub> 100%), cambio de posición y control de presión arterial. Diazepam 0,1 mg a 0,2 mg/kg IV, IM o rectal. Otra opción de tratamiento para la toxicidad por anestésicos locales son las emulsiones lipídicas (13).

### **Técnicas**

#### **Equipo de Bloqueo**

Una bandeja de anestesia regional estándar se prepara con toallas estériles y paquetes de gasa, una jeringa de 20 ml que contiene anestésico local, una jeringa de 3 ml, más la aguja de calibre 25 con un anestésico local para infiltración de la piel a 5 cm, aguja de estimulador calibre 22 bisel corto cónico aislado, estimulador de nervio periférico, guantes estériles y rotuladores.

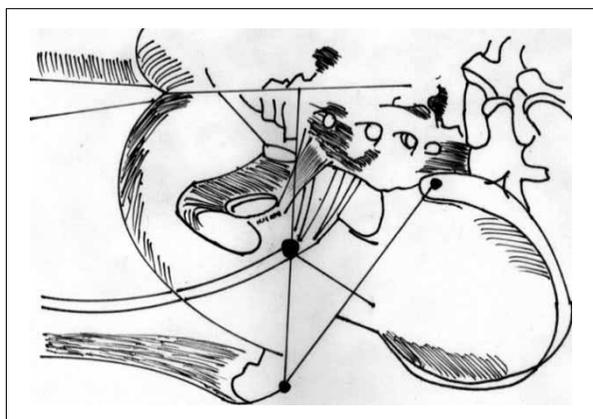
#### **Bloqueo del Nervio Ciático**

El nervio ciático es el nervio más grueso y largo del cuerpo, está conformado por la quinta y cuarta raíz lumbar y la primera, segunda y tercera raíz sacra (17). Abandona la pelvis por el agujero ciático mayor debajo del músculo piriforme, pasa entre el isquion y el trocánter mayor, en su recorrido inerva los músculos isquiotibiales, semimembranoso, semitendinoso y bíceps femoral, también inerva al aductor mayor y obturador (18), después alcanza la fosa poplítea donde da lugar al nervio ciático poplíteo externo, y al nervio ciático poplíteo interno (18).

Se han descrito dos métodos principales para el bloqueo del nervio ciático uno posterior descrito por Labat, el cual tuvo una modificación por Winnie y un enfoque parasacral descrito por Mansour (19). En el primer método descrito el paciente se posiciona en decúbito lateral con el nervio ciático a bloquear hacia arriba, con el tórax ligeramente inclinado hacia adelante, el muslo flejado, y la rodilla flejada a 90 grados o posición de Sims (20).

Se debe trazar una línea que va de la espina iliaca posterosuperior, al punto medio del trocánter mayor, posteriormente se traza una línea perpendicular en el punto medio de 4 cm, el fin de esta línea es el punto donde se realizará el bloqueo (19). Winnie agregó una tercera línea entre el trocánter mayor y la punta del coxis o el hiato sacro, donde se traza una línea entre el punto medio de la primera línea y la última línea descrita y el punto en el cual se interceptan se hará el bloqueo (21). Figura 2.

Se debe hacer limpieza del sitio de punción, la mano que no sostiene la aguja debe presionar firmemente sobre la piel para disminuir la distancia entre la piel y el nervio, la aguja de 100 a 150 mm, (22), se introduce perpendicularmente en dirección a la sínfisis púbica, el nervio se encuentra en promedio 7 cm de profundidad y el paciente referirá parestesias a través del pie, con el neuro estimulador la aguja avanza en la misma dirección con 5 mA, 0.1 mseg y 2 Hz (20). La primera respuesta es la contracción del músculo



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

glúteo, estas contracciones musculares se consideran estímulos del nervio ciático, también pueden presentarse contracciones en los músculos isquiotibiales, cuando se consiguen estas respuestas se para la progresión de la aguja y se disminuye la intensidad a 1 mA toda la respuesta muscular usualmente desaparece, y se continua con el progreso de la aguja hasta que vuelve a presentarse respuesta muscular y se disminuye la intensidad a 0.5 mA, en ese momento se inyectan 2 ml de lidocaína si desaparece la respuesta muscular y no hay dolor se termina la dosis fraccionadamente (20,23).

La dosis usual para los bloqueos del nervio ciático son 20 ml de lidocaína sin epinefrina con una biodisponibilidad de 20 minutos y una vida media de 5 a 6 horas de anestesia y 8 horas de analgesia o también se puede utilizar bupivacaína al 0.5% su inicio de acción es después de 30 minutos, la duración de la anestesia es de 8 a 16 horas y de la analgesia de 17 a 48 horas (20).

El otro enfoque es el bloqueo parasacral descrito por Mansour, esta forma de bloqueo más que bloquear el nervio ciático bloquea el plexo sacro en su salida del foramen ciático, de esta manera no solamente permite el bloqueo del nervio ciático sino además otros nervios que comprometen el plexo sacro, por lo tanto puede bloquear también el nervio pudendo y ramas simpáticas (21,22).

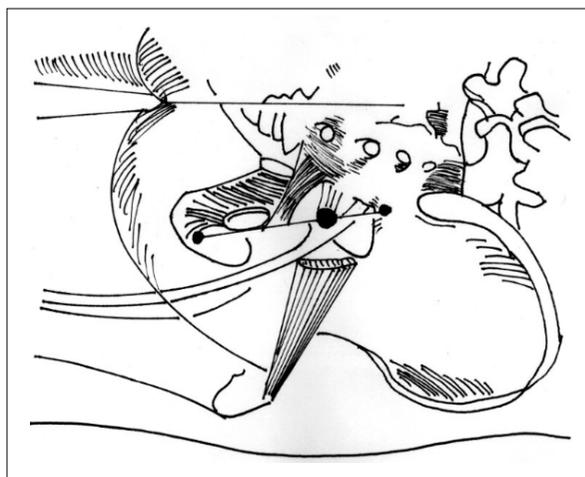
Se dibuja una línea entre la espina iliaca posterossuperior y la tuberosidad isquiática, el sitio de bloqueo se encuentra 6 cm distal a la espina iliaca posterossuperior, (Figura 2) se introduce una aguja calibre 22, aislada se conecta a un nervio estimulador y se

introduce perpendicular a la piel con una intensidad de 5 mA, duración de 0.1 mseg y 2 Hz se realizan los mismos pasos que con el bloqueo anterior, entrando de 6 a 8 cm donde se administrará la lidocaína o la bupivacaína con las mismas dosis que el bloqueo posterior (22). Figura 3.

### **Bloqueo del Nervio Obturador**

El nervio obturador es derivado primariamente del tercer y cuarto nervio lumbar aunque con una mínima contribución del segundo nervio lumbar, el nervio se encuentra profundamente en el canal obturador, descendiendo medial al músculo psoas, cuando el nervio deja el canal obturador se divide en dos ramas anterior y posterior (24). La rama anterior proporciona proyecciones para la articulación de la cadera e inerva los músculos aductores anteriores, la rama posterior inerva los músculos aductores profundos. El nervio obturador también inerva el músculo obturador y pectíneo y proporciona una rama para la sensibilidad para el tercio inferior interno del muslo y la rodilla (24) (13). Esta indicado el bloqueo en procedimientos quirúrgicos en rodilla, para aliviar dolor en articulación de la cadera, reducir el espasmo muscular en pacientes con parálisis cerebral, e intervenciones urológicas (25).

En la técnica clásica de Labat el paciente es colocado en decúbito supino, después una marca es hecha 2 cm lateral y 2 cm caudal del tubérculo púbico, en este punto se introduce una aguja calibre 22 conectada al neuroestimulador con 2 a 4 mA, 0.1 ms perpendicular a la piel, el ramo púbico se encuentra 2 a 3 cm de



**Figura 3.** Puntos de reparo de bloqueo de nervio ciático, enfoque descrito por Mansour. Punto negro pequeño superior: espina iliaca posterossuperior, Punto negro pequeño inferior: tuberosidad isquiática, punto negro grande: sitio de bloqueo localizado 6cm distal a la espina iliaca posterossuperior. Modificado de Bollini C. *Sciatic nerve block*. Elsevier. 2006;10:163-72.

profundidad, después se dirige la aguja hacia lateral y caudal 2 a 4 cm se evidencia la posición adecuada de la aguja por la contracción de los músculos aductores, se aspira si es negativa, se administran 10-15 ml a respuestas musculares de 1 mA de anestésico local (24,25).

### **Bloqueo Femoral**

La técnica de bloqueo de nervio femoral es muy usada por sus ventajas; pocos efectos adversos, bajo riesgo de complicaciones y aplicación clínica significativa para la anestesia quirúrgica y el tratamiento de dolor post-operatorio además de ser sencilla de dominar para el personal médico (26).

Es adecuado para la cirugía en la cara anterior del muslo y rodilla, reparación del tendón de los cuádriceps y el manejo de dolor post-operatorio después de cirugía de fémur y de rodilla, puede combinarse con un bloqueo de nervio ciático ya que con esto se logra la anestesia de casi toda la extremidad inferior (26,27).

El nervio femoral es un nervio mixto que se origina de la fusión de las raíces lumbares (L2-L3-L4), desciende a través del músculo psoas, y sale por su borde ínfero-lateral, pasa por debajo del ligamento inguinal en el muslo, a medida que transcurre se vuelve más aplanado y se sitúa lateral y un poco más profundo que la arteria femoral entre los músculos psoas e iliaco. El nervio se encuentra sobre la superficie del músculo iliaco y cubierto por la fascia iliaca entre dos capas de la misma. La fascia vascular de la arteria y la vena es una extensión en forma de embudo de la *fascia transversalis* y forma un compartimiento claramente diferente del nervio. La separación física del nervio femoral de la fascia vascular explica la falta de difusión de una inyección de anestésico local hacia el nervio femoral lo que se denomina "ciega perivascular" (26,28). El resultado del bloqueo del nervio femoral se presenta en la anestesia de la piel y los músculos de la cara anterior del muslo y la mayoría de la articulación del fémur y la rodilla. El bloqueo también confiere la anestesia de la piel en la cara medial de la pierna por debajo de la articulación de la rodilla (nervio safeno, una terminal de extensión superficial del nervio femoral).

El paciente debe estar en posición supina con las piernas extendidas. En pacientes obesos, una almohada colocada debajo de las caderas puede facilitar la palpación de la arteria femoral y el rendimiento del bloqueo. Como punto de referencia se usa el pliegue inguinal. Se debe insertar la aguja a través de la piel 1 cm lateral a la pulsación de la arteria femoral con una profundidad de 2 a 3 cm, es importante aspirar con la jeringa para verificar si hay sangre por punción vascular (técnica sin ecografía) (26,28).

### **Técnica con Ecografía**

Con el paciente en posición supina, se procede a desinfectar la piel sobre el pliegue inguinal, se coloca el transductor para identificar el nervio y/o la arteria femoral, se debe ver el músculo psoas iliaco y su fascia, así como la fascia lata ya que una inyección inadecuada por fuera de la misma, evita la propagación del anestésico en el plano deseado. Una vez identificado el nervio femoral se aplica el anestésico dejando una pápula, en la cara lateral del muslo a 1 cm del borde lateral del transductor. La aguja se inserta en un plano de lateral a medial avanzando hacia el nervio femoral (27,29).

El paso de la aguja a través de la fascia iliaca y el contacto de la punta de la aguja con el nervio femoral genera una respuesta motora del grupo muscular cuádriceps, una vez se visualiza la punta de la aguja bien sea por encima, debajo o lateral se procede a aspirar cuidadosamente, luego se inyectan 1 a 2 ml de anestésico local para confirmar la colocación (29).

### **Bloqueo nervioso con Ultrasonido y Nervioestimulador**

El uso de técnicas de bloqueos nerviosos periféricos ha aumentado en las últimas dos décadas, esto gracias a técnicas que hacen más fácil su realización utilizando el neuroestimulador y ultrasonido, el primero es el método estándar para la realización de esta clase de bloqueos, ofreciendo alta eficacia con mínima tasa de complicaciones; sin embargo el método con ultrasonido provee una visualización del nervio en tiempo real de la aguja y la distribución del anestésico por esto es también altamente utilizado (30,31).

No hay evidencia de que el uso de ultrasonido para los bloqueos regionales disminuya la tasa de complicaciones en comparación con el uso del nervioestimulador, a excepción de la punción vascular y el uso en el paciente anticoagulado (32), así como el ultrasonido tiene como desventaja que es operador dependiente (33). Últimamente se utilizan los dos métodos combinados para la realización de los bloqueos, aunque requieren más tiempo son mucho más seguros y satisfactorios, sobre todo en procedimientos ortopédicos como la artroplastia total de rodilla (34).

### **Conclusiones**

Los anestésicos locales a pesar de tratarse de un grupo farmacológico amplio, cada uno de estos, y a diferentes concentraciones disponibles, presentan otros perfiles que se ajustan a las necesidades de cada técnica o tratamiento, por lo tanto, es importante conocer el paciente indicado, la técnica de inyección, la dosis, y una adecuada monitorización para minimizar el riesgo de toxicidad. Estos métodos anestésicos son una

herramienta importante para el manejo del dolor peri-operatorio con un incremento de su uso por parte del anestesiólogo debido a las ventajas que ofrece y su perfil de seguridad.

Las técnicas de anestesia regional permiten un adecuado control del dolor en cirugías mayores y una mejor recuperación posoperatoria.

## Referencias

1. Taboada M, Atanassoff P. Lower extremity nerve blocks. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(5):403-8.
2. Shastri U, Kwif K, Aysu E, Daquan X. Lower extremity nerve blocks. *Practical Management Of Pain*. 2014:732-44.
3. Dorian R. Anestesia del paciente quirúrgico. Principios de cirugía. 9na ed. México: Mc Graw Hill Editores; 2011.
4. Harmatz A. Local anesthetics: uses and toxicities. *Surg Clin North Am*. 2009;89(3):587-98.
5. McLure H, Rubin S. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(3):59-74.
6. Columb M, MacLennan K. Local anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med*. 2007;8(4):159-62.
7. Goss K. Lower extremity regional anesthesia with the low sciatic nerve block. *Clin Podiatr Med Surg*. 2008;25(3):431-41.
8. Miller R. Anestésicos locales. *Miller Anestesia*. 7ma ed. Madrid: Elsevier Editores; 2010.
9. Becker D, Reed K. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012;59(2):90-103.
10. Butterworth J, Mckey D. Local Anesthetics. *Clinical Anesthesiology*. 5ta ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2013.
11. White J, Durieux M. Clinical pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23(1):73-84.
12. Doubleday F. The pharmacology of local anaesthetic drugs. *Dent Rec London*. 1995;70(7-8):196-201.
13. Ariza F, Matha L. Principios basicos de anestesiología. 1ra ed. Bogotá: Centro editorial Universidad del Rosario. 2004:136
14. Maher A, Metcalfe S, Parr S. Local anaesthetic toxicity. *Foot Edinb*. 2008; 18(4):192-7.
15. Byrne K, Engelbrecht C. Toxicity of local anaesthetic agents. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013;3(1):25-30.
16. Beecroft C, Davies G. Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care Med*. 2010;11(3):98-100.
17. Martínez S. Anatomía de los plexos lumbar y sacro. *Anestesia regional hoy*. 3ra ed. Barcelona: Barcelona Editorial; 2006:375-402.
18. Larraguibel F. Síndrome lumbociático Resumen. *Revista Medica Clinica Condes* 2006;17(1):26-30.
19. Barry N. Lower limb nerve blocks. *Anesth Intensive Care Med*. 2007;132-6.
20. Bollini C, Moreno M. Sciatic nerve block. Elsevier, techniques in regional anesthesia and pain management. 2006;10:163-72.
21. Chelly J, DeLaunay M, Matuszczak M, Hagberg C. Sciatic Nerve Blocks. *Techniques in regional anesthesia and pain management* 1999;3(1):39-46.
22. Chelly J. Sciatic nerve block. *Tech Reg Anesth Pain Manag, Elsevier*. 2003;7(1):18-25.
23. Lennard T, Stevan A, Walkowsky A, Singla D. Sciatic Nerve Block. *Pain Procedures in Clinical Practice*. 2011:261.
24. Bollini C, Sforsini C, Vacsello L. Bloqueos de las ramas del plexo lumbar por vía anterior. *Revista Argentina de anestesiología*. 2004;6:491-9.
25. Corujo A. Viejos bloqueos, nuevos abordajes bloqueo ciático anterior medio femoral (CAMFE) bloqueo subpectíneo del obturador. *Revista Chilena de Anestesiología*, 2011;40:238-246.
26. NYSORA - TheNewYorkSchool of Regional Anesthesia; 20/09/2013. Femoral Nerve Block. 16 pag: [www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-techniques/lower-extremity/3267-femoral-nerve-block.html](http://www.nysora.com/techniques/nerve-stimulator-and-surface-based-techniques/lower-extremity/3267-femoral-nerve-block.html)
27. Wang A. Ultrasound-guided continuous femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: catheter perpendicular to nerve versus catheter parallel to the nerve. *Reg anesth Pain Med*. 2010;35:127-31.
28. Gray A, Collins A, Schafhalter-Zoppoth I. An introduction to femoral nerve and associated lumbar plexus nerve blocks under ultrasonic guidance. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2004;8:155-163.
29. Salinas F, Raymond J. Peripheral Nerve Blocks for Ambulatory Surgery. *Ambulatory Anesthesiology*. 2014;32:341-355.
30. Hernando J, Tornero C, Roqués V, Hernández F, Aliaga L. Development of complications in ultrasound-guided regional anesthesia vs neurostimulation. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2012;16:152-7.
31. Antonakakis J, Ting P, Sites B. Ultrasound-guided regional anesthesia for peripheral nerve blocks: an evidence-based outcome review. *Anesthesiol Clin*. 2011;29:179-91.
32. Ferraro L, Tardelli M, Yamashita A, Cardone J, Kishi J. Ultrasound-guided femoral and sciatic nerve blocks in an anticoagulated patient. *Case reports. Rev Bras Anesthesiol. Elsevier*. 2010;60:422-8.
33. Warman P, Nicholls B. Ultrasound-guided nerve blocks: efficacy and safety. *Best Pract Res Clin Anaest*. 2009;23:313-26.
34. Wang F, Liu L-W, Hu Z, Peng Y, Zhang X-Q, Li Q. Ultrasound and nerve stimulator guided continuous femoral nerve block analgesia after total knee arthroplasty: a multicenter randomized controlled study. *Sociedade Brasileira de Anestesiologia*; 2013.

## HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES

GERMAN A. BERNAL C.<sup>1</sup> PAULA A. CAMARGO Z.<sup>1</sup>, SANDRA L. RODRÍGUEZ M.<sup>2</sup>

### Resumen

En la actualidad ha aumentado el riesgo de presentar patologías cardiacas asociadas a alteraciones en la homeostasis de complejos lipoproteicos y sus sustratos a nivel sérico. Esta situación se traduce en un aumento en la prevalencia de hiperlipidemias reflejado en poblaciones juveniles. En Colombia la prevalencia se encuentra entre el 11% al 20% en poblaciones de edad entre los 14 a 25 años. En éste artículo se hace una revisión de la etiología y prevalencia de hiperlipidemias en Colombia, específicamente en estudiantes de medicina y personal de la salud. El personal de la salud se considera una población de riesgo proclive a presentar hiperlipidemias debido a que cumple con la mayoría de factores desencadenantes de la enfermedad, de ahí la importancia de este estudio.

**Palabras Clave:** Hiperlipidemia, prevalencia, estudiantes del área de la salud, Colombia, obesidad.

## SECONDARY HYPERLIPIDEMIA IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

### Abstract

Today, it has increased the risk of heart diseases associated with alterations in lipoprotein complexes homeostasis and their substrates to serum level. This situation results in an increase in the prevalence of hyperlipidemia reflected in youth populations. In Colombia the prevalence is between 11% to 20% in populations aged 14 to 25 years. In this article we review the etiology and prevalence of hyperlipidemia in Colombia, specifically in medical students and health care professional is considered a risk population prone to present hyperlipidemia because it meets most triggers of the disease, hence the importance of this study.

**Keywords:** Hyperlipidemia, prevalence, health care students, Colombia, obesity.

### Introducción

Se define hiperlipidemia como un trastorno en la fracción de algún tipo de complejo lipídico-proteico en donde el origen de esta afección es de carácter multifactorial, en este caso abarcaremos el estudio de las hiperlipidemias secundarias generadas por hábitos in-

adecuados que adopta el individuo y que ponen en riesgo su vida, como lo son: presentar hábitos alimenticios irregulares, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sedentarismo, consumo de algunos fármacos como anticonceptivos orales, encontrarse en un estado estrés crónico, entre otros factores a los que el personal del área de la salud está expuesto.

<sup>1</sup> Estudiantes de Medicina, tercer semestre, Universidad Militar Nueva Granda.

<sup>2</sup> M.Sc., Ph.D, Doctora en educación. Universidad Santo Tomás, Magister en Ciencias Biológicas Universidad de los Andes, Esp. En laboratorio de Hematología, Docente facultad de Medicina, UMNG.

## Definición

Las Hiperlipidemias se caracterizan por presentarse con un valor de colesterol total (CT) a nivel sérico mayor a 200 mg/dL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) mayor a 130 mg/dL o triglicéridos (TG) con ayuno previo de 12 a 16 horas, mayores a 150 mg/dL. Ya que pueden disminuir o aumentar según la etiología, éstos complejos lipoproteicos son esenciales en el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles (Tabla 1) (1,8).

## Clasificación

Se puede clasificar en cuatro grupos dependiendo de la fracción del complejo lipídico afectado (3):

1. Hipercolesterolemia con elevación de LDL (> 160 mg/dl), pero con Triglicéridos normales (< 200 mg/dl).
2. Aumento combinado tanto del colesterol como de los Triglicéridos, cuando las concentraciones de TG son de una a dos veces más altas que las de colesterol.

3. Incremento aislado de TG, entre 300 y 800 mg/dl, con concentraciones de colesterol normales o discretamente elevadas.
4. Elevación moderada o severa de colesterol (>300 ó 400 mg/dl) y elevación severa de TG (> 800 ó 1.000 mg/dL) con plasma de aspecto lipémico por elevación de quilomicrones y VLDL.

Hay otra clasificación para las hiperlipidemias dependiendo de su etiología:

**Hiperlipidemia Primaria:** Está caracterizada por ser hereditaria y se relaciona con la deficiencia en el metabolismo de las lipoproteínas o con la ausencia de enzimas necesarias para su síntesis (5).

**Hiperlipidemia Secundaria:** Se asocia a distintos factores desencadenantes que conllevan al trastorno en los valores del perfil lipídico y no están relacionados directamente con el genotipo de los pacientes (Tabla 2), entre éstos están: La obesidad, el sedentarismo, los malos hábitos alimentarios, el consumo de cigarrillo, el consumo de bebidas alcohólicas, enfermedades hepáticas, nefritis, menopausia, infecciones, autoinmunidad, entre otras (1).

**Tabla 1.** Clases principales de lipoproteínas (2).

| COMPLEJOS LIPOPROTEICOS |               |           |                            |                  |                  |                      |
|-------------------------|---------------|-----------|----------------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Lipoproteína            | Densidad      | Tamaño    | Movimiento electroforético | Apolipoproteínas |                  | Otros constituyentes |
|                         |               |           |                            | Mayores          | Otros            |                      |
| Quilomicrones           | 0,930         | 75 - 1200 | Origen                     | ApoB 48          | A-I A-IV         | Esteres retinil      |
| Remanentes de quilomión | 0,930 - 1,006 | 30 - 80   | Pre beta lenta             | ApoB 48          | E A-I            | Esteres retinil      |
| VLDL                    | 0,930 - 1,006 | 30 - 80   | Pre beta                   | ApoB 100         | E A-I A-II       | Vitamina E           |
| IDL                     | 1,006 - 1,019 | 25 - 35   | Pre beta lenta             | ApoB 100         | E C-I C-II C-III | Vitamina E           |
| LDL                     | 1,019 - 1,063 | 18 - 25   | Beta                       | ApoB 100         |                  | Vitamina E           |
| HDL                     | 1,063 - 1,209 | 12        | Alfa                       | ApoA I           | A-II A-IV        | LCAT, CETp           |
| Lp(a)                   | 1,050 - 1,120 | 25        | Pre beta                   | ApoB 100         | Apo(a)           |                      |

**Tabla 2.** Factores etiológicos desencadenantes de hiperlipidemia secundaria con sus respectivos trastornos en las fracciones de lipoproteicas (4). LDL: lipoproteínas de baja densidad HDL: lipoproteínas de alta densidad VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad IDL: lipoproteínas de densidad intermedia.

| FORMAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIAS |              |            |              |            |            |               |            |
|---------------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|------------|---------------|------------|
| LDL                                   |              | HDL        |              | VLDL altas | IDL altas  | Quilomicrones | Lp(a) alta |
| Altas                                 | Reducidas    | Altas      | Reducidas    | Obesidad   | Enfermedad | DM2           | Fármacos   |
| Hipotiroidismo                        | Desnutrición | Alcohol    | Tabaquismo   | Alcohol    | autoinmune | -             | -          |
| -                                     | -            | Ejercicio  | Obesidad     | Estrés     | -          | -             | -          |
| -                                     | -            | Estrógenos | Desnutrición | Estrógenos | -          | -             | -          |
| -                                     | -            | -          | DM2          | -          | -          | -             | -          |
| -                                     | -            | -          | Esteroides   | -          | -          | -             | -          |

## Factores Etiológicos Desencadenantes de Hiperlipidemia Secundaria

### Obesidad

Cursa con un aumento de VLDL (Lipoproteína de muy baja densidad). El tejido adiposo libera grandes cantidades de ácidos grasos que son captados por el hepatocito, para volverse a esterificar y volver a la sangre en forma de VLDL. Un factor influyente es la resistencia a la insulina y el aumento de la masa de tejido graso.

En el aumento de VLDL también influye una alta ingesta de carbohidratos simples. El adipocito además de ser el reservorio de triglicéridos y ácidos grasos libres, también es un órgano metabólicamente activo, capaz de sintetizar mediadores como las adipoquinas, relacionadas con eventos inflamatorios tanto locales como sistémicos. Un ejemplo de estos procesos inflamatorios son las aterotrombosis (5,7).

La pérdida de peso contribuye a la reversibilidad de las alteraciones mencionadas, llevando a cabo el objetivo de una disminución en las lipoproteínas que contienen apo B y una elevación de los niveles plasmáticos de c-HDL (lipoproteína de alta densidad) (5,7).

### Consumo de Alcohol

El consumo excesivo de alcohol eleva los niveles de triglicéridos en la sangre por inhibición de la oxidación hepática de ácidos grasos libres, lo que favorece la síntesis hepática y la secreción de VLDL. Contrario a esto el consumo regular no abusivo de alcohol puede verse traducido en un moderado ascenso de los niveles de c-HDL, que es un factor protector de riesgo de eventos cardiovasculares (7).

### Anticonceptivos Orales y Estrógenos

Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de TG y de VLDL. A este aumento contribuyen la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo que están muy asociados a estos fármacos. Por otra parte, los estrógenos aumentan la subfracción HDL<sub>2</sub> de las HDL y la síntesis hepática de la apolipoproteína AI (6). Es un patrón de afectación muy específico de este tratamiento, ya que lo habitual es una relación inversa entre los niveles de triglicéridos y c-HDL. Aunque las preparaciones con dosis bajas de estrógenos o en parche minimizan los efectos sobre los lípidos, se suele aconsejar determinar los niveles de triglicéridos cuando se inicia un tratamiento con este tipo de fármacos (7).

El Colegio Norteamericano de Obstetricia y Ginecología sugiere posponer la indicación hasta mayor control cuando la LDL sea igual o mayor a 160 mg/dL, el HDL menor a 35 mg/dL ó los triglicéridos mayor a 250 mg.

El efecto de los estrógenos sobre los lípidos depende de la dosis de estrógeno relativa a progestágenos, en adición a la androgenicidad del componente progestacional. Los estrógenos tienen un efecto beneficioso disminuyendo la LDL y aumentando HDL, aunque también aumentan los triglicéridos. Los progestágenos tienen un efecto opuesto, aumentando LDL y disminuyendo HDL. Sin embargo, no hay datos que demuestren una disminución del riesgo cardiovascular (7).

### Constante Estado Postprandial

El estado postprandial prolongado causado por los malos hábitos alimenticios, es decir un alto consumo constante de carbohidratos y de alimentos con alto contenido de grasas procesadas, aumenta la resistencia a la insulina e induce daño endotelial. En un estudio realizado en Cali (Colombia) a 14 jóvenes sanos (sin ningún factor inductor de hiperlipidemia) entre los 18 a 25 años, se encontró que en el estado postprandial se induce la lipemia, se aumenta la resistencia a la insulina y se reduce la función endotelial en un 50% en la primera hora y en un 40% en la segunda hora, lo que aumenta el riesgo de presentación de aterosclerosis (8).

### Consumo de Cigarrillo

La relación entre fumar cigarrillo y la lipoproteína de alta densidad fue estudiada en 2663 hombres y 2553 mujeres, entre los 20-69 años, en 10 poblaciones norteamericanas. Se encontró que los hombres y mujeres que tienen el hábito de fumar ( $p < 0.01$ ) tienen menores niveles de colesterol HDL en comparación con las personas que no fuman, además se encontró que los fumadores entre más cigarrillos al día tienen menores niveles de colesterol HDL (9).

En un estudio analítico de varios estudios, realizados en niños-adolescentes, entre los 8 a 19 años, se encontró que comparando un grupo de la misma edad fumadores y no-fumadores, los lípidos en suero del grupo que fumaba eran mayores para el caso de colesterol LDL y VLDL, y menores para el caso de colesterol HDL (10).

Además del cambio en los lípidos séricos, fumar daña el endotelio y es factor de riesgo para accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares (11).

### Tratamiento

El tratamiento para las hiperlipidemias encontramos el no farmacológico basado en generar cambios terapéuticos en el estilo de vida los cuales son (12):

1. Reducción de la ingestión de grasas saturadas ( $< 7\%$  de las calorías totales) y del colesterol ( $< 200$  mg/dl).

2. Alternativas terapéuticas que permitan reducir el colesterol LDL, como estanoles/esteroides vegetales (2 g/día) y aumento de las fibras viscosas o solubles (10 a 20 g/día).
3. Reducción de peso.
4. Incremento de la actividad física.
5. Abandono del cigarrillo.

Entre el tratamiento farmacológico encontramos el uso de fibratos como el gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato además ácido nicotínico o niacina los cuales se recomiendan para el tratamiento de hiperlipidemias, en caso de disminución de los niveles de HDL se utilizan eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DOCA) y fibratos(13).

Acorde a las directrices propuestas en las guías ATP III y ACC-AHA en la población estadounidense encontramos que entre el 40% y el 60% de la población con un incremento sustancial en el número de adultos entre las edades de 60 y 75 años para disminuir los niveles de colesterol LDL se recomienda iniciar un tratamiento preventivo con estatinas las cuales son el medicamento de elección para la hipercolesterolemia o para el trastorno mixto con predominio de elevación del c-LDL con el fin de disminuir los riesgos de presentar enfermedad vascular este fármaco se puede utilizar en toda la población (14).

### Prevalencia en Colombia

La prevalencia estimada de Hiperlipidemias en una población de 14-25 años en Colombia es de aproximadamente del 15-20%. En un estudio realizado en Cali en adolescentes entre los 10 y 17 años se midieron los valores lipídicos y se encontró que los hombres tienen menores niveles de triglicéridos y de colesterol total que las mujeres y se concluyó que ser mujer en este grupo de adolescentes es un factor de riesgo para padecer hiperlipidemia, también se encontró que entre los 10 a 14 años se ven muy aumentados los niveles de las fracciones lipídicas pero éstos valores disminuyen entre las edades de 15 a 17 años (21).

Se estableció además la relación que hay entre un IMC (Índice de Masa Corporal) mayor a 30 correspondiente con obesidad y la medición de los pliegues corporales en especial la medida de la circunferencia de la cintura aumentado, con la presentación paralela de hiperlipidemias (16). También se encontró en un estudio realizado en Kuwait (15), en una población similar de estudiantes entre las edades de 17 a 25 años, que la prevalencia de hiperlipidemias es del 10,5% y la prevalencia en la relación de obesidad y medida de la circunferencia de la cintura aumentado es de 41%.

En un estudio realizado en la ciudad de Cali, en una población de adolescentes de una zona urbana, se es-

tableció que en conjunto un IMC elevado (prevalente en un 14%) y medidas antropométrica de pliegues corporales con énfasis en la circunferencia de cintura elevados están directamente relacionados con la prevalencia de hiperlipidemias (16). En la ciudad de Bogotá la prevalencia de hipercolesterolemia es del 11,7% según el estudio CARMELA, que hace una comparación de la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertensión y Diabetes, en 7 países Latinoamericanos (17).

Un estudio realizado en estudiantes de Medicina del INTEC (Instituto Tecnológico de Santo Domingo) se encontró que son proclives a presentar riesgo ateroesclerótico, dado por valores aumentados en su perfil lipídico. Los niveles más altos del perfil lipídico se observaron en las concentraciones de C-HDL (17%) y en colesterol total (13%) (18). Además, este estudio reflejó que el sexo femenino fue el más afectado por la hiperlipidemia en estos estudiantes, observándose en él mismo una mayor tendencia al sedentarismo. La edad no fue un factor estadísticamente significativo para padecer hiperlipidemia en estos estudiantes. Los antecedentes familiares patológicos asociados más frecuentes fueron la diabetes y la obesidad. En la población en riesgo, el porcentaje de hábitos tóxicos se presentó elevado para el consumo de alcohol, seguido del consumo de café y luego el de cigarrillos. El sedentarismo jugó un papel de suma importancia en el aumento de los niveles de lípidos en los estudiantes, ya que los estimados de riesgos se presentaron entre los estudiantes sedentarios por lo general. Los alimentos consumidos por los estudiantes los predisponen a un aumento del perfil lipídico, lo que a su vez juega un factor muy importante de riesgo coronario.

Otro estudio comparativo de dos periodos diferentes de la misma cohorte en estudiantes medicina determina que basados en las guías del ATP III\* se encontró que (41%) de los estudiantes tienen hiperlipidemia sin embargo al extrapolar los datos según los criterios del NHANES III\*\* los cuales fueron utilizados en el primer estudio se encontró que, únicamente (13.75%) estudiantes presentaron hiperlipidemia, prevalencia menor a la de 1995 (19).

En un estudio realizado en Talca, Chile en una población de estudiantes de diferentes carreras, entre las edades de 18 a 26 años, se encontró que aunque aparentemente es una población saludable, el 45% de los hombres y el 25% de las mujeres tenían sobrepeso y obesidad acompañado de un 20,2% que presentó colesterolemia, también se encontró que un 43% de los estudiantes presentaron valores de colesterol-LDL (Lipoproteína de Baja densidad) aumentado y otro 17% tenían riesgo de que ese valor aumentara (21). Datos similares se encontraron en un estudio realizado a niños y adolescentes de edades entre los 9 a 11 años y entre los 13 a 16 años respectivamente del estudio KOPS

(Kiel Obesity Prevention Study) para evaluar la prevalencia de obesidad y su relación con los trastornos de los valores en el perfil lipídico y se encontró que todos los índices de obesidad aumentaron con la edad, en el perfil lipídico se encontró que la prevalencia de aumento en el valor de Triglicéridos en niños con peso corporal normal pero IMC elevado fue del 28 al 30% (23).

### Conclusiones

Basado en la bibliografía consultada, se puede determinar que la aumentada prevalencia de obesidad y sobrepeso es un factor de alto riesgo para enfermedades cardiovasculares crónicas y cuando se presentan en adolescentes es aún más alarmante convirtiéndose ésta en un problema de Salud pública.

El abordaje para buscar una posible solución a esta problemática abarca varios sectores que están implicados en la prevención y promoción de la salud de la población; como primera medida se podrían implementar campañas por parte del ente de salud encargado, para lograr una modificación o corrección temprana de los malos hábitos relacionados con la etiología de la hiperlipidemias secundaria, reemplazándolos por hábitos de vida saludable que mejoren el pronóstico de vida.

Los hábitos de vida saludable como dejar de fumar, no consumir bebidas alcohólicas frecuentemente, tener una dieta balanceada, realizar actividad física, pueden generar en el individuo cambios notorios positivos, que no conllevan a un tratamiento farmacológico y pueden lograr una gran disminución de los factores de riesgo de presentación de enfermedad.

### Referencias

- Heller S. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2006;63(3):158-161.
- Rader J, Hobbs H. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. Cuadro 350-1: Clases principales de lipoproteínas. Fauci, Longo, Loscalzo, Kasper, Braunwald, Hauser, Jameson. *Harrison principios de medicina interna 17a ed volumen 2 Mexico D.F Ed Mc Graw hill año 2009*. Capítulo 350. Página 2416 - 2428
- Vélez S. ¿Qué es una dislipidemia y cuál es el riesgo si se presenta?. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2005;11(2):411-413
- Rader J, Hobbs H. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. Cuadro 350-5: Formas secundarias de hiperlipidemia. Fauci, Longo, Loscalzo, Kasper, Braunwald, Hauser, Jameson. *Harrison principios de medicina interna 17a ed volumen 2 Mexico D.F Ed Mc Graw Hill año 2009*. Capítulo 350. Página 2416 - 2428
- Ramírez E. Dislipidemias secundarias. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2005;11
- Solá E, Bergoglio E, Fernández A, Hernández M. Hiperlipidemias secundarias. *Actualización Medicine*. 2012;11(19):1137- 44
- Yanes M. Hiperlipidemias Secundarias. *Medicine*. 2008;10(19): 1242-5.
- Ramírez, R. Postprandial lipemia induces endothelial dysfunction and higher insulin resistance in healthy subjects. *Endocrinol Nutr*. 2011;58.
- Criqui M, Wallace R, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones G. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study*. *Circulation*. 1980;62(4).
- Craig W, Palomaki G, Myron A, Haddow J. Cigarette Smoking-Associated Changes in Blood Lipid and Lipoprotein Levels in the 8-to 19-Year-Old Age Group: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 1990;85(2):155 -158.
- Powell J. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med*. 1998;3(1):21-8.
- Quintero O. Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias: cambios terapéuticos en el estilo de vida y sus efectos. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2005;11:454-459.
- Ruiz A. Tratamiento farmacológico de las dislipidemias. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2005;11:460-468.
- Pencina M, Navar A, D'Agostino R, Williams K, Neely B, Sniderman A, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(15):1422-31.
- AlMajed H, AlMutairi O, AlAttar A, Shaghoul A, Sadek A, AlMuaili A, et al. Prevalence of dyslipidemia and obesity among college students in Kuwait. *Alexandria Journal of Medicine*. 2011;47.
- Suárez M, Ortega J, Ordóñez J, Aguilar de Plata C. Adiposity markers and cardiovascular risk in urban Colombian adolescents: Heterogeneity in association patterns. *Metabolism clinical and experimental*. 2013;62.
- Silva H, Hernandez R, Vinuesa R, Velasco M, Boissonnet C, Escobedo J, et al. Cardiovascular Risk Awareness, Treatment, and Control in Urban Latin America. *American Journal of Therapeutics*. 2010;17.
- Rodríguez B, Vélez U. Estimación del riesgo ateroesclerótico en estudiantes de medicina del instituto tecnológico de santo domingo (INTEC), período noviembre 2006 - enero 2007. *CIENCIA Y SOCIEDAD*. 2009; XXXIV(2).
- Rosales P, Bran A, Batres R. Prevalencia de hiperlipidemia y sus factores asociados en los estudiantes de medicina de la Universidad Francisco Marroquín comparación con 1995. *Ref. Med-UFM: 47-09 Revista de la facultad de medicina de Universidad Francisco Marroquín Fundación Chusita Llerandi de Herrera*. 2011;1(13).
- Sahade V, Franc S, Badaró R, Adán L. Obesity and postprandial lipemia in adolescents: Risk factors for cardiovascular disease. *Endocrinología Nutrición* 2012;59.
- Ramírez R, Ortega J, Mosquera M, Aguilar de Plata A. Centile values for serum lipids in Colombian adolescents. *Endocrinología y Nutrición*. 2011;58:395-400.
- Palomo I, Torres G, Alarcón M, Maragaño P, Leiva E, Mujica V. High Prevalence of Classic Cardiovascular Risk Factors in a Population of University Students From South Central Chile. *Rev Española de Cardiología*. 2006;59:1099-105.
- Plachta S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Müller J. Association of different obesity indices with blood pressure and blood lipids in children and adolescents. *British Journal of Nutrition*. 2008;100:208-218.

## ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES (POLIO Y SARAMPIÓN)

ANDRÉS F. DUSSAN O.<sup>1</sup>, IVÁN A. MENDEZ R.<sup>2</sup>

### Resumen

La profilaxis que brindan las vacunas ha tenido gran éxito en la historia de la humanidad en disminuir la tasa de incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas que por sus secuelas pueden generar incapacidad o muerte. Este es el caso de la vacunación contra Polio y Sarampión, dos entidades infecciosas comúnmente asociadas a población pediátrica que desde el siglo XX tienen poco impacto a nivel mundial al punto de existir países declarados libres de estas patologías específicas. Si bien es cierto, que la vigilancia epidemiológica muestra algunos países con circulación endémica de estos dos agentes infecciosos (comúnmente relacionada a baja cobertura con vacunas por conflictos armados o disponibilidad del biológico), en el transcurso de este último siglo se han venido presentando brotes en países desarrollados (Europa y Norteamérica), lo cual se asocia a creencias religiosas.

Es reconocido el papel protector de la vacuna contra Polio y Sarampión en población pediátrica, con esquemas iniciales a los dos meses para Polio y al año para Sarampión, por lo cual, es deber del estado y el sistema de salud de una nación, así como de todos los trabajadores de la salud proveer la información adecuada a los tutores y promover la vacunación entre los individuos menores dentro de una comunidad.

**Palabras Clave:** Poliovirus, Sarampión, vacunas, prevención, vigilancia epidemiológica

## INMUNOPREVENTABLE DISEASES (POLIO AND MEASLES)

### Abstract

Vaccines has been successful in the history of mankind by reducing the rate of incidence and prevalence of infectious diseases that can generate its sequelae disability or death, this is the case of vaccination against Polio and Measles, two infectious entities commonly associated in pediatric population since the twentieth century have little globally impact and some countries have been declared free of these entities. If it is true, that the surveillance shows some countries with endemic circulation (often related to low immunization coverage by armed conflict or availability of the biologic) of these two infectious agents, it is also true that in the XXI century have been occurring outbreaks in developed countries (Europe and North America), which is associated with religious beliefs.

It is recognized the protective role of Polio and Measles vaccine in pediatric population, with initial outlines two months for Polio and one year for Measles, for which it is the duty of the state and the health system of a nation, and of all healthcare workers to provide adequate information to tutors and promote vaccination among children within a community.

**Keywords:** Poliovirus, Measles, vaccines, prevention, epidemiological surveillance

<sup>1</sup> Estudiantes de la Facultad de Medicina, VIII semestre. Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>2</sup> M.Sc., Docente Infecciosas, Grupo Patogenicidad Microbiana, Facultad de Medicina, UMNG.

\* Correspondencia: Andrés Felipe Dussan Orejarena, [andresdussan27@gmail.com](mailto:andresdussan27@gmail.com). Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

## Polio

El virus del Polio es el prototipo de la familia *Picornaviridae*, la cual abarca 9 géneros distintos, y es el agente etiológico de la Poliomielitis paralítica. Este virus se replica de forma preferencial en las neuronas motoras del asta anterior en la médula espinal y en el tallo cerebral (1).

La evolución del virus del Polio ha consistido en diversos mecanismos como los son la mutación, y la recombinación homóloga y no homóloga. El virus del Polio tiene una tasa de mutación en el orden de  $10^{-4}$  errores/nucleótidos/ciclo de replicación del genoma viral, esto gracias a la existencia de una baja fidelidad de la polimerasa del virus y a la ausencia de un mecanismo de reparación de daños y errores estructurales. Diversos estudios sugieren que los virus RNA han desarrollado una fidelidad a la polimerasa viral subóptima, para así poder tener una adaptación más rápida a un ambiente nuevo, en varios tejidos del "huésped" (2).

El virus es un RNA de sentido positivo de aproximadamente 7.000 a 8.500 nucleótidos. Contienen una poliproteínas virales (VP), codificadas por un péptido pequeño ubicado en el extremo 5' del genoma (VPg) (indispensable para el ensamblaje del virus), producidas en la replicación del virus por el clivaje de la proteína precursora P1 dando origen a las proteínas VP0, VP1 y VP3. Gracias a esto se forman subunidades pentaméricas las cuales, en asociación con una copia del genoma del RNA viral, darán paso a la formación de un "pro-virión" icosaédrico. Al finalizar el virus su maduración, la proteína VP0 también estará involucrada en un proceso de clivaje, dando origen a las proteínas VP2 y VP4. VP2 juega un papel importante en la implementación del RNA en la cápside gracias a una fracción conservada de histidina (His 195) y una molécula de agua. Un estudio hecho por Hindiyeh *et al* (1999), demostró que al crear mutaciones en la His 195, se creaba una inhibición del clivaje de VP0, dando lugar a la formación de viriones sin capacidad de infectar. Entonces las proteínas víricas VP1-3 son las que conforman la cubierta icosaédrica del virión y VP4 se distribuye en la superficie interna de ésta (3).

Los virus sin envoltura, como el virus del Polio, necesitan que el virión completo o que la carga genómica viral atraviese la membrana hidrofóbica de la célula a infectar. La necesaria dependencia del uso de membranas celulares para la replicación de los virus RNA de cadena positiva, puede conferir ciertas ventajas al virus, tales como adquirir una alta concentración de productos virales y la evasión de la respuesta inmune (4,5).

El material genético del RNA positivo debe cumplir dos funciones: la de RNAm y la de servir como plantilla para la síntesis de genomas RNA adicionales. El

genoma viral se transcribe en una cadena intermedia de sentido negativo, la cual servirá como plantilla para la síntesis de cadenas positivas nuevas, en donde funciona una RNA polimerasa dependiente de RNA. Evidencias investigativas nos muestran que la interacción entre las terminaciones 3' y 5' del genoma viral es necesaria para iniciar la síntesis de cadenas negativas de RNA (6).

Cuando entra en las células humanas, el virus del Polio muestra una motilidad rápida (de  $5 \mu\text{m/s}$ ) independiente de los microtúbulos, pero dependiente de la actina. Células tratadas con azida sódica detuvieron la motilidad de las partículas víricas, ya que con esto se disminuyen las concentraciones de ATP celulares, importantes para el ciclo de replicación del virus, sugiriendo que la motilidad independiente de microtúbulos no resulta de una difusión, sino de un transporte activo (7).

Después de ya varios estudios que se han realizado alrededor del tema, se ha dado a entender que el mecanismo por el cual los virus entran a las células huésped es desconocido o no está completamente definido (8).

Los diferentes picornavirus pueden usar muchos receptores útiles para su entrada, tales como los receptores de inmunoglobulinas para leucocitos, receptores de lipoproteínas de baja densidad, la familia del control del complemento, la familia de integrinas para la adhesión celular y los receptores de mucina en las inmunoglobulinas de células T. Para el virus del Polio el receptor de la superfamilia de las inmunoglobulinas es el CD155 o la molécula de nectina 5 (NECL-5), el cual es conocido como el PVR (receptor del Poliovirus), una molécula de adhesión; según modelos de investigación se ha concluido que esta molécula es necesaria pero puede llegar a no ser suficiente para dar una explicación de la instauración y patogenicidad del virus (4).

El PVR es una molécula que promueve la adhesión, motilidad y proliferación del virus. En ausencia de esta molécula receptora el virus no puede infectar el entorno microvascular del endotelio cerebral. La interacción del virus con este receptor da lugar a un cambio conformacional en la cápside, reduciendo la velocidad de sedimentación de los viriones (con esta alteración que sufren, reciben el nombre de "partículas A"), esto facilita la liberación de dicha cápside y del RNA (9).

También ha sido estudiado un proceso de endocitosis dependiente de caveolinas en las células del endotelio microvascular cerebral (proteínas integrales de la membrana plasmática). En la entrada por esta vía también se ve la activación de vías de señalización importantes por el PVR, como el reclutamiento y activación de una proteína tirosina-fosfatasa, la SHP-2 (9).

El material genético del RNA, una vez dentro de la célula, se traduce en una poliproteína larga que será clivada por tres proteasas específicas del virus para dar lugar a proteínas estructurales y de replicación. Las diversas membranas encontradas en la célula infectada se convierten en un complejo de replicación del virus, que requieren varias fases coordinadas dentro de la célula. Según lo clarificado en este proceso, el sitio de formación del complejo de replicación del virus son las membranas 'cis' de Golgi; la fuente de membranas para el crecimiento y expansión de los complejos virales es el retículo endoplasmático (RE), luego de que el material que puede brindar el aparato de Golgi no alcance para suplir la demanda conformacional de estos complejos (5).

El cambio conformacional que sufre el virus a la interacción con sus receptores produce la externalización de la proteína VP4 y de la cadena N-terminal de la VP1. Esto permite afianzar la molécula vírica a la membrana celular de una forma independiente al receptor, al tiempo que permite la formación de canales y poros. Se ha planteado la hipótesis que el virus del Polio entra a las células por una endocitosis mediada por clatrina (proceso que también es dependiente de tirosín-kinasas) y que la eliminación de la cápside depende del estado de acidez temprano de los endosomas. El proceso por el cual el virión libera su genoma (RNA) es dependiente de energía, por lo tanto necesita de la cantidad existente de ATP en la célula (8).

El PVR tiene tres dominios de inmunoglobulinas extracelulares, una región transmembranal y una terminación C-terminal citoplasmática, siendo el ectodominio clave en el proceso de infección. La posición de unión al receptor es importante para dar una buena orientación y preparación a la maquinaria viral para la entrada en la célula. El mecanismo de unión del virus a la célula está constituido por 5 puntos de unión, los cuales juegan un papel importante en la interacción de las secuencias de polipéptidos externalizados con la membrana, y además son al parecer el lugar donde toma acción la translocación del RNA (10).

La unión al receptor del virus del Polio provoca un cambio conformacional irreversible en la cápside del virus, alterando sus propiedades de sedimentación, convirtiéndolo de una partícula 160S a una 135S, la cual posee propiedades de sedimentación y de antigenicidad alteradas, al igual que la sensibilidad a proteasas. Se crea entonces la partícula infectiva del virus conocida como la "partícula A". Luego de este suceso, ocurre otro cambio conformacional importante, en el cual se expulsa el RNA viral (proceso que permanece desconocido), produciendo una partícula vacía (80S) (4).

La infección por el virus del Polio involucra la acumulación citoplasmática de proteínas nucleares. En las célu-

las afectadas varios componentes del complejo del poro nuclear se degradan y se postula a la proteasa 2A como factor bloqueante de la comunicación núcleo-citoplasmática. Una proteína de unión de membrana, la proteína 3A, actúa de manera importante en la inhibición de la secreción de proteínas celulares y en permitir la presentación de proteínas de membrana en la infección viral. La expresión de esta proteína viral en las células interrumpe el transporte de elementos desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi (1).

La respuesta innata de defensa mediada por los interferones de tipo I juega un papel importante en el control de la replicación del virus en tejidos no neuronales. Pero esta respuesta estimula el tropismo tisular del virus por el sistema nervioso central. Si las neuronas no son capaces de inducir una respuesta inmunológica mediada por TLR3 (encargado de detectar el RNA viral) ante la infección del virus, el sistema nervioso central no logra producir una respuesta innata como la que es producida en tejidos no neuronales. El virus del Polio toma acceso al sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica, con un mecanismo independiente de los PVR, y desde las uniones neuromusculares, gracias a un transporte axonal retrógrado. En un estudio, realizado por Oshiumu *et al*, se demostró que células CD8 $\alpha$ + y CD11c+ esplénicas, macrófagos derivados de la médula ósea y las células dendríticas son capaces de inducir la respuesta por parte del IFN ante el virus del Polio (11).

Gracias a los mecanismos fisiopatológicos ya descritos, este agente puede producir una parálisis severa, e incluso la muerte, pues involucra un importante, complejo y poco definido mecanismo de replicación dentro de las células (9).

El virus sólo necesita transmitirse por contacto directo de persona a persona, por secreciones de tracto respiratorio o contacto con materia fecal infectada. El cuadro de la Poliomieltitis (fiebre, rigidez en región cervical, cefalea, alteraciones gastrointestinales, micción alterada, entre otras), empieza a ser evidente cuando el virus llega a replicarse en neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, núcleos motores del puente y del bulbo raquídeo (3)

El estudio serológico de los anticuerpos para el virus del Polio ha cobrado gran utilidad en el área epidemiológica, por lo cual se usa frecuentemente para encontrar pacientes que no tengan protección inmunitaria frente a esta entidad. Los anticuerpos que se crean en el organismo frente a virus del Polio tipos 1, 2 y 3 se pueden analizar en un ensayo manual de microneutralización, usando una línea celular VERO de riñón de mono verde africano para cultivo y cepas de la vacuna Sabin a una dosis de 100 TCID<sub>50</sub> (*tissue culture infectious*

dose). Se realiza una incubación de 3 días a 37°C en una atmósfera con CO<sub>2</sub> al 6%, y los cambios citopatológicos se monitorean por luz inversa de microscopio. Los resultados con títulos de 1:10 se consideran como potencialmente no protectivos (12,13).

Normalmente se colectan 2 muestras de materia fecal con un tiempo de 24 horas de diferencia en los 14 días del establecimiento de la parálisis, estas se envían a laboratorios de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la detección del Poliovirus de tipo salvaje y los relacionados con las vacunas. Son definidos como casos de Poliomieltitis a los que en al menos una muestra de materia fecal se identifica el Poliovirus de tipo salvaje y que presenten parálisis aguda flácida (14).

La OMS y su Red de Laboratorio de Polio Global, se encargan de los diagnósticos necesarios para identificar casos de infección y brotes endémicos producidos por estos; se sigue un sistema de cultivos celulares para enfocar la existencia de la infección, luego se procede a diferenciar los grupos de virus aislados en Virus del Polio relacionado con la OPV (VAPP), Virus del Polio derivado de la vacuna (VDPV) y el tipo salvaje del virus del Polio (13,15).

En estudios epidemiológicos que se han realizado en Angola, se estableció que un caso de parálisis flácida aguda consiste en debilidad y flacidez en cualquier parte del cuerpo en un niño menor de 15 años o con sospecha de Poliomieltitis en una persona de cualquier edad. Al identificar uno de estos casos, los grupos de vigilancia, colectan muestras fecales para pruebas virológicas que se realizan en laboratorio regionales de referencia de la OMS para confirmar la presencia del virus, la diferenciación intratípica y su análisis genético (16).

Gracias al esfuerzo realizado por la *Global Polio Eradication Initiative* (GPEI), se logró reducir una gran parte de los casos reportados de Poliomieltitis serotipos 1 y 3 entre el 2005 y 2007 en Afganistán y Pakistán, por programas de vacunación en niños. Aun así desde el 2008, la incidencia anual de esta entidad ha aumentado en estos dos países (dando Pakistán en el 2011 el reporte más alto de incidencia de la década) (17-19).

La GPEI ha puesto toda su iniciativa en el uso de la vacuna oral trivalente del virus del Polio (OPV). Su uso tiene una efectividad reducida frente a serotipos individuales (1 y 3, especialmente; el serotipo 2 fue eliminado en 1999, según se reportó) por interferencia entre cepas de la vacuna Sabin (vacuna de virus atenuados, con mutaciones genómicas del virus). Por lo cual en el 2005 se produjeron vacunas monovalentes OPV para estos dos serotipos, brindando más efectividad e inmunogenicidad. A inicios de 2010 fue la vacuna bivalente OPV que se introdujo por la OMS para su uso en Afganistán

y Pakistán. Pero no se ha reportado una reducción importante de la incidencia de esta entidad, debido a un pobre servicio de entrega, agregado al conflicto armado y problemas de seguridad nacional. Gracias a esto, se ha reportado una importante transmisión del virus en Nigeria en el 2012 por lo que la OMS declaró a la erradicación del Polio como una “emergencia programática para la salud pública global” (20-22).

La vacuna normalmente se da en programas expandidos o suplementarios de inmunización, apuntando a grupos de niños de 0 a 4 años. Se ha demostrado que la inmunogenicidad de dos dosis de la OPV bivalente dada a bebés recién nacidos no era inferior comparada con las OPVs monovalentes de los serotipos 1 y 3 (14).

La vacuna de Poliovirus inactivada (IPV) se formula como un producto trivalente que contiene un compuesto representativo de cada tipo antigénico del virus. Fue introducida en Estados Unidos en 1955. Los productos monovalentes de la OPV se usaron en Estados Unidos desde 1961 hasta 1964; y las monovalentes y las bivalentes se utilizaron también desde 1960 en otros países. La presentación trivalente se usa frecuentemente en países para las rutinas de inmunización, campañas en masa (22).

Varios factores pueden afectar la eficacia de la vacuna como la edad de los niños, el título de los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente, la época del año, el lugar geográfico, la titulación de la OPV, el número de dosis administradas y enfermedades diarreicas de base, donde se observa un fenómeno llamado “interferencia”, el cual se ve en niños infectados con otros enterovirus y reciben la OPV, y terminan desarrollando una baja respuesta inmunitaria frente al Poliovirus (23).

La OPV logró reemplazar a la IPV por superior inmunogenicidad, por la facilidad que brinda su administración oral (contraria a la administración intramuscular), por la inmunidad que induce a nivel de la mucosa, interfiriendo en la transmisión persona a persona del virus. Además de presentar estas ventajas la OPV tiene el inconveniente de producir Poliomieltitis parálisis asociada a la vacuna (VAPP), dada por la reversión de mutaciones atenuantes en el genoma viral de la vacuna (15,24).

La OPV sola se recomienda siempre en lugares endémicos y países con alto riesgo de extensión del virus, así sea la dosis cero o de nacimiento. La administración de la primera dosis de OPV cuando los niños presentan los anticuerpos maternos previene la aparición de VAPP. La dosis al nacimiento no es necesaria en países con bajo riesgo de transmisión del Poliovirus (23).

La OMS sugiere que en países con alto riesgo de importación del tipo salvaje del Poliovirus, no se debe se-

guir el esquema IPV-OPV a menos que la cobertura de inmunización sea aproximadamente 95%. En lugares donde se usa el esquema IPV-OPV la administración inicial de 1 o 2 dosis de IPV debe ser seguida por más de 2 dosis de OPV (23).

La primera serie de 3 vacunas de OPV se administra de acuerdo a los esquemas de vacunación ya establecidos nacionalmente; como por ejemplo hay a las 6 semanas, a las 10 semanas y 14 semanas o 2 meses, 4 meses y 6 meses. En estas dosis no se incluye la de nacimiento. El intervalo entra cada dosis de OPV o de IPV es normalmente mayor a 4 semanas (22,23).

La IPV se administra vía intramuscular preferiblemente, o vía subcutánea. Se da inicialmente una serie de 3 dosis que se debe iniciar a los 2 meses de vida. Si esta serie inicia antes, al terminarla debe administrarse una dosis extra a partir de los 6 meses de haber terminado esa serie (22,23).

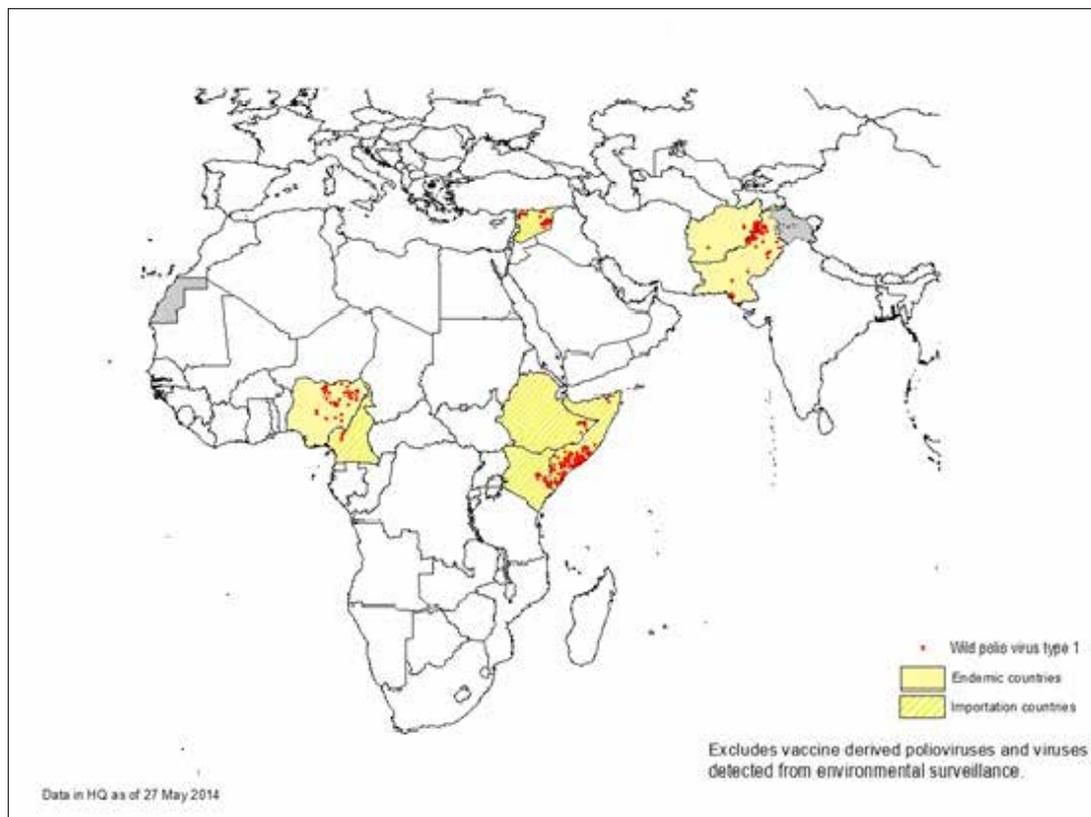
En un esquema donde se usa IPV/OPV se debe iniciar con la IPV a los 2 meses de edad (en la primera dosis) y a los 3 o 4 meses (si se usa una segunda dosis); luego de una dosis de IPV siempre van al menos 2 de OPV, y cada

dosis administrada debe tener un intervalo de 4 a 8 semanas de aplicación, cual sea la vacuna que se use (23).

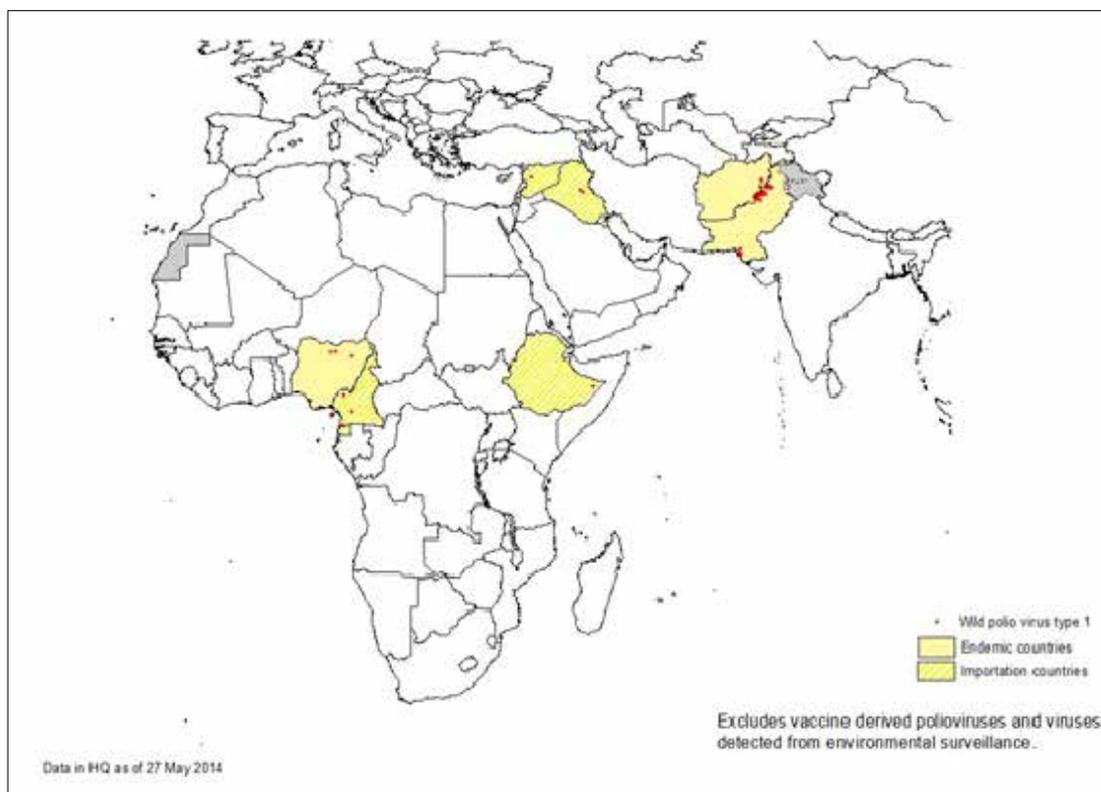
En un estudio entre estudiantes en Europa se demostró que entre un 7% a un 22% de sujetos no tenían seroconversión al Poliovirus 1 o 3, por lo cual se recomendaba un quinta dosis a sujetos adolescente con el fin de mantener al margen cualquier posible brote de Polio en estos sujetos (25), reiterando que los estudios epidemiológicos de seroprevalencia pueden ser una muy útil herramienta en salud pública preventiva.

Respecto a Colombia, los datos al cierre de la semana 52 del año 2013 evidenciaron para Polio un total de 148 casos, siendo uno de ellos asociado a la vacunación VOP; para la semana 21 del 2014, hay 62 casos reportados, con un 3,7% de aumento respecto al mismo periodo del 2013 (26,27), demostrando que a pesar de la cobertura vacunal en nuestro país, siguen existiendo zonas donde no existe acceso a los programas de vacunación.

En las Figuras 1 y 2 se destacan las zonas geográficas en el mundo (2013 hasta mayo 2014) donde países en África y en Asia presentan la mayor incidencia de Polio (28).



**Figura 1.** Países que reportaron casos de Poliovirus salvaje (2013). Tomado de Polio Global eradication [www.polioeradication.org]. WHO 2014. Polio cases worldwide (28).



**Figura 2.** Países que reportaron casos de Poliovirus salvaje (mayo 2014). Tomado de Polio Global eradication [www.polioeradication.org]. WHO 2014. Polio cases worldwide (28).

### Sarampión

El Sarampión es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa que se caracteriza por la aparición de fiebre y exantema, siendo la primera causa de muerte prevenible en el mundo según la OMS. El tiempo de incubación es de 10 a 14 días, por lo que la persona es contagiosa 4 días antes y hasta 4 días después de la aparición del exantema. Aunque una vacuna costo efectiva ha estado disponible por décadas, el Sarampión sigue siendo un problema de salud pública en varios países (29,30).

En el 2010, había aproximadamente 380 muertes por día a causa del Sarampión. Para el 2011 la OMS estimó que hubo 158.000 muertes a causa del Sarampión. La mortalidad promedio en los países desarrollados es de 1/1000, a diferencia de África sub-Sahariana donde la mortalidad es del 10%. En los casos donde hay complicaciones, la rata puede aumentar a 20-30% (31).

El virus del Sarampión es un miembro del género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*, con genoma RNA negativo monocatenario con envoltura. Tiene 2 glicoproteínas de envoltura, la hemaglutinina (H) y proteínas de fusión (M) las cuales le permiten la adhesión y la fusión con la membrana respectivamente (31,32).

La OMS reconoce actualmente 8 clases de virus del Sarampión, los cuales se denominan de la A hasta la H y sus diferentes subtipos se clasifican con números (A1, D2, etc). Se conocen en total 23 subtipos. El genoma del virus está compuesto por seis genes que codifican las proteínas de la nucleocápside (N), fosfoproteínas (P), proteínas de matriz (M), proteínas de fusión (F), hemaglutininas (H) y proteínas largas (L). El RNA del genoma está encapsulado con las proteínas de la nucleocápside, y junto con la RNA polimerasa dependiente de RNA, forman un complejo ribonucleótido-proteína. La proteína M de la envoltura juega un rol importante en la gemación del virus y en su transcripción. El gen P codifica proteínas adicionales, las proteínas V y C. La función de estas proteínas no es comprendida en su totalidad pero se sabe que funcionan como antagonistas del interferón (IFN) (30).

Para poder infectar una célula, el virus debe unirse al receptor celular en la superficie. Las proteínas H y F, son responsables de la unión al receptor y de la fusión a la membrana respectivamente. El virus del Sarampión entra a la célula uniéndose a la superficie de la membrana. La presencia de dicho receptor determina si la célula es susceptible o no al virus. Sin embargo, para que le célula

sea permisiva a la replicación del virus depende de otros componentes que solo se encuentran en algunos tipos de células. Las células deben ser tanto susceptibles como permisivas para que haya una infección exitosa. Existen dos moléculas identificadas como receptores para el virus del Sarampión: el CD46 (también llamado proteína cofactor de membrana) y la molécula humana de señalización y activación linfocitaria (*Signalling lymphocyte activation molecule* o SLAM por sus siglas en inglés, también llamada CD150). La SLAM o CD150 es una glicoproteína de membrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, la cual actúa como receptor celular para el virus del Sarampión (30,33).

La proteína SLAM se expresa en los timocitos inmaduros, en linfocitos activos, macrófagos y células dendríticas. En estas células, ayuda a regular la producción de interleuquina IL-3 e IL-4 por los linfocitos T CD4+. Regula también la producción de IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y óxido nítrico por los macrófagos. Se cree que la unión de la proteína H al receptor celular induce un cambio conformacional de la proteína H al igual que de la proteína F adyacente. El péptido de fusión hidrofóbica que se encuentra dentro de la proteína F es expuesto y es insertado en la membrana de la célula blanco. Se cree que otros cambios conformacionales de la proteína F promueven la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped. Al infectar las células susceptibles, el virus del Sarampión causa fusión de varias células, produciendo así células gigantes multinucleadas, el efecto típico de la infección por el virus del Sarampión (30,34).

La OMS recomienda la vacunación contra Sarampión en combinación con Paperas y Rubeola, en la denominada triple viral (en inglés *MMR- Measles, Mumps and Rubella*) con la primera dosis de esta vacuna de virus atenuados a los doce meses de vida y el refuerzo a los 18 meses, confiriendo una muy buena protección a largo plazo y en países con alta tasa de cobertura brindando inmunidad de rebaño (32).

Son varios los brotes epidémicos que se han presentado durante los primeros diez años del siglo XXI en países en vías de desarrollo como Irán, Corea del Sur, y países desarrollados como Noruega, Australia, Francia, Alemania (29,35-40).

En el brote en Noruega, 4 trabajadores de la salud resultaron enfermos al tener contacto con pacientes sintomáticos, lo que invita a que todo el personal de salud tenga su esquema de vacunación al día, sin embargo, dos de los cuales tenían su esquema de vacunación completo (29).

Tabak *et al* encontraron, en Estambul, que en 100 individuos adultos con fiebre y exantema, la enfermedad

más prevalente fue el Sarampión y que esta debe incluirse en el diagnóstico diferencial al igual que la reacción a medicamentos, Varicela, rickettsiosis y la enfermedad de Still (41).

En Corea del Sur donde se había declarado erradicado el Sarampión para el año 2006, se presentó la reemergencia de la enfermedad en 2011, con 41 casos en 97% de personas con inadecuada inmunización, en un tercio de los casos con vacunación por fuera de la edad recomendada (36).

Un estudio en militares franceses mostró que entre el 2010 y el 2011 aumentó la incidencia de 1 por 100.000 habitantes a 41 x 100.000 habitantes en este grupo, donde se encontró que menos del 70% de los sujetos de esa comunidad tenían su esquema vacunal completo, adicionalmente los genotipos asociados a ese aumento de casos se correlacionó con los descritos en Europa en el mismo periodo (38).

Poethko-Müller encontró en 13 mil niños entre 0 y 17 años que la frecuencia de seronegativos para Sarampión es mayor al 5% que recomienda la OMS para Europa, siendo necesario un esquema de dos dosis para asegurar la inmunización en esta población (39).

Las vacunas contra Sarampión han demostrado ser seguras y eficaces y con capacidad para inducir tanto inmunidad celular como humoral, aun en sujetos vacunados seronegativos, la inmunidad celular puede jugar un papel protector en ellos, por lo cual es clave mantener la cobertura a partir del año de nacimiento en todos los individuos de una población (42).

El estudio de Viana *et al*, recomienda una dosis adicional de la vacuna triple viral en niños con leucemia linfoblástica aguda y verificar el título de anticuerpos posterior a esta con el fin de brindar una adecuada protección a este tipo de individuos (43).

Es importante considerar dentro de las posibles formas de transmisión, la que ocurre entre pasajeros de avión que viajan a sus países de origen desde países endémicos o donde se han presentado brotes de Sarampión. Se debe considerar por un lado la transmisión a otros pasajeros no inmunizados o la introducción de genotipos del virus al país donde se dirige en caso índice (44).

Aypak *et al* encontraron que un 6,3% de trabajadores de la salud no tenían protección contra el Sarampión, Rubeola y Paperas en particular los más jóvenes, esto es significativo tomando en cuenta en particular los hospitales universitarios donde no solo trabajadores sino estudiantes de la carreras de la salud tiene contacto frecuente con posibles casos de Sarampión durante la atención o entrenamiento clínico (45).

Un estudio que evaluó las estrategias de aplicación de mono-dosis o bi-dosis de la vacuna contra el Sarampión en 21 países de las Américas, 7 de los cuales tiene dos dosis en su plan obligatorio de inmunización, demostró que los países con este tipo de esquema no aceleran el control y la erradicación del Sarampión, probablemente debido a que la primera dosis induce una adecuada y sostenida inmunidad celular y humoral como ya se mencionó previamente (42,46).

Algunos modelos matemáticos se han empleado para estudiar la eficacia de la vacunación y la dinámica de los brotes de Sarampión y permitir ante nuevas epidemias establecer estrategias como la revacunación en grupos específicos por edad (47).

Las iniciativas para erradicar el Sarampión, deben seguir una hoja de ruta similar a las estrategias de erradicación y control de la Polio, esto significa aumento de recursos y vigilancia epidemiológica activa que permita ajustarse a los desafíos políticos, sociales, económicos y técnicos de cada país (48).

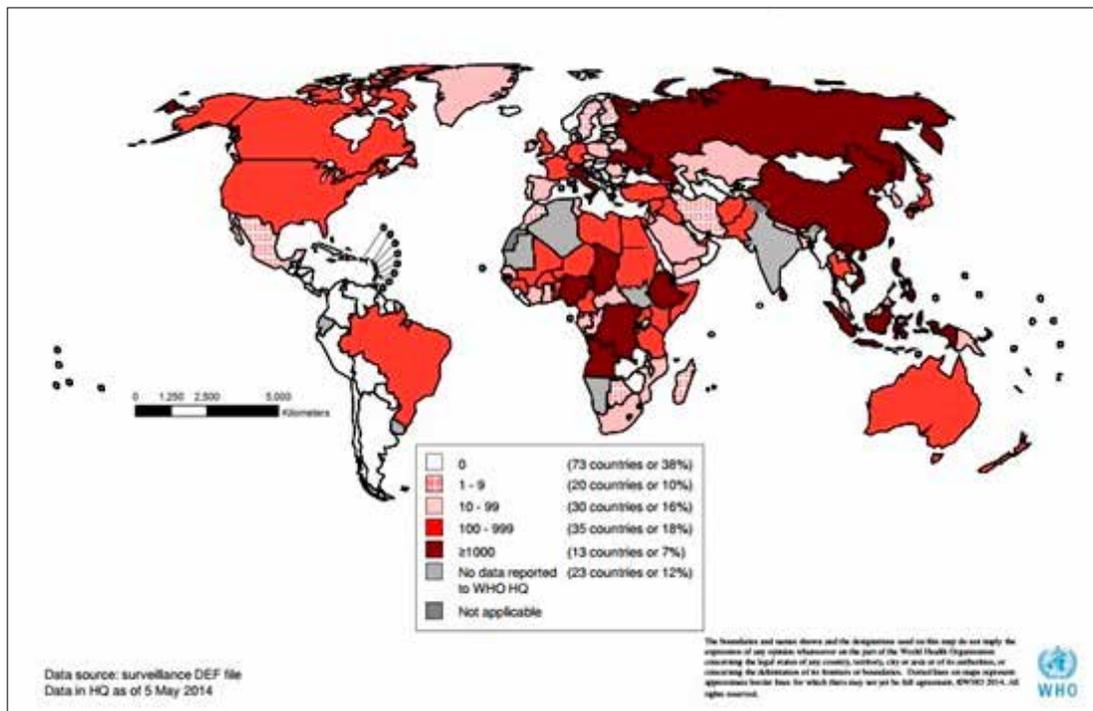
Se espera que para el control del Sarampión entre el 2010 y el 2025 sean necesarias 5.2 billones de dosis de la vacuna y 5.9 billones de dosis para la erradicación en el 2020. Para asegurar tal éxito se necesita de la capacidad de la industria en manufacturar tal volumen de vacunas,

los canales de entrega y el costo de producción, por lo cual es necesario que los gobiernos y la OMS preparen contratos a largo plazo para la provisión a menor costo de las dosis necesarias para cada plan de inmunización de manera local, regional y mundial. (49).

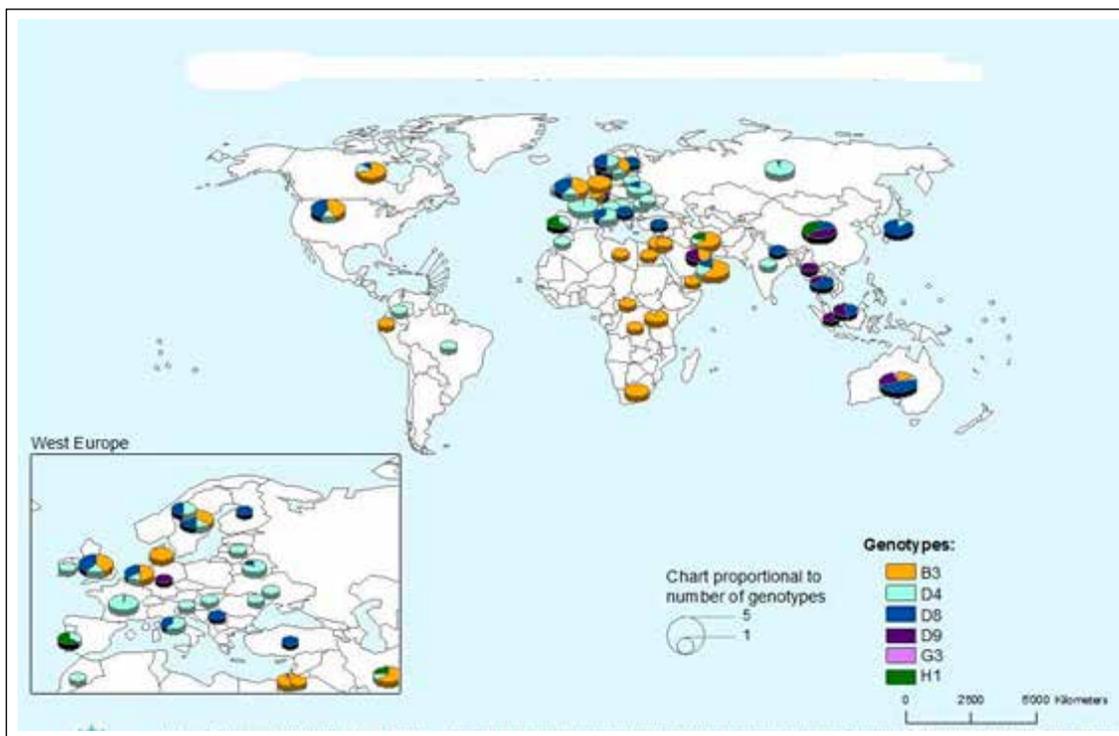
El comportamiento global del Sarampión respecto a los genotipos más prevalente en el año 2012 se aprecia en la figura 3, donde se destaca la reemergencia en países europeos occidentales y se ilustra la presencia del genotipo D4 en Colombia (50).

En el mismo sentido el último reporte (octubre 2013 a marzo 2014) de la OMS, visto en la figura 4, indica una importante incidencia en países como Rusia, aumento en Brasil, Francia, España, Australia, Reino Unido y Alemania (51).

Respecto a Colombia, los datos al cierre de la semana 52 del año 2013 evidenciaron para Sarampión más de mil casos sospechosos, sin embargo solo un caso confirmado importado de una mujer proveniente de Alemania; para la semana 21 del 2014, hay 486 casos sospechosos, principalmente en Bogotá, Antioquia y Cundinamarca (26,27), demostrando que la sospecha clínica de la infección no se relaciona con la confirmación de los casos y que probablemente muchos de estos correspondan a otra etiología.



**Figura 3.** Incidencia sarampión, Octubre 2013 a marzo 2014. Tomado de World Health Organization [www.who.int]. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014. Measles Surveillance Data(50).



**Figura 4.** Distribución genotipos (Sarampión), 2012. Tomado de World Health Organization [www.who.int]. *Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014. Measles Surveillance Data (51).*

## Conclusiones

El manejo de las infecciones inmunoprevenibles a nivel mundial ha sido un gran problema para la salud pública desde el siglo pasado, ya que ha aumentado la prevalencia de estas (al igual que la tasa de mortalidad) por cambios en factores climáticos y ambientales, por conflictos armados, condiciones económicas desfavorables, y por el desarrollo de métodos diagnósticos y la educación en personas profesionales en salud para identificar de forma clara los pacientes con signos clínicos específicos de estas infecciones; a través de la historia se han presentado entidades que causan gran morbilidad en pacientes sin las capacidades inmunológicas necesarias para responder ante estas y por tanto dan un aumento en la mortalidad en poblaciones vulnerables, y es por esto que toma importancia la medicina preventiva a través del método de la vacunación.

La situación actual que se ha presentado con los dos microorganismos mencionados en esta revisión, muestra el gran avance que ha tenido la medicina preventiva con la implementación de esquemas de vacunación alrededor de todo el mundo y de su importancia, al mostrar su alta eficacia, aunque no completa en el control de las infecciones; pero también ha mostrado la capacidad innata de estos microorganismos para poder en cierta medida evadir la respuesta inmune derivada de la profilaxis va-

cunal, demostrado esto en la aparición de brotes nuevos en específicos puntos geográficos del planeta.

Estos nuevos brotes en países en vías de desarrollo se vinculan a una etiología propia de la resistencia generada por los virus *per se*, o a una pérdida de la inmunidad de los sujetos vacunados en la niñez o puede estar relacionado a factores demográficos de estos lugares como lo son los bajos recursos económicos, la baja educación en salud, la incompleta cobertura de esquemas de vacunación en toda la población, ciertas creencias religiosas con respecto a la medicina occidental, etc. Sin embargo, en países desarrollados como Estados Unidos, la cantidad de casos de Sarampión aumentó, principalmente en individuos que no habían sido vacunados por motivos ideológicos o religiosos, alcanzando en 2014 su mayor nivel en veinte años, entre el 1 de enero y el 23 de mayo de 2014 el CDC (*Center for Diseases Control*) reportó 288 casos, la cifra más elevada desde 1994, casi todas estas infecciones afectaron a estadounidenses no vacunados que se infectaron en un viaje al extranjero, de los 288 casos, 280 (es decir 97%) están ligados a una infección importada desde al menos 18 países.

Sería un gran aporte en Salud pública identificar los individuos de una población que no cuentan con la inmunidad necesaria para defenderse ante estas entidades vi-

rales y así mismo poder predecir cuándo podría aparecer un nuevo brote con el fin de establecer mecanismos de control. En tal sentido, es importante reconocer el valor preventivo que tiene la vacunación y deber de todas las personas profesionales en salud informar y promover el esquema de vacunación en todas las edades en el marco de los programas de vacunación de cada nación.

## Referencias

- Lin J, Chen T, Weng K, Chang S, Chen L, Shih S. Viral and host proteins involved in picornavirus life cycle. *Journal of biomedical science*. 2009;16(103):1-14.
- Combelas N, Holmblat B, Joffret M, Colbere-Garapin F, Delpeyroux F. Recombination between Poliovirus and coxsackieviruses of species C: a model of viral genetic plasticity and emergence. *Viruses*. 2011;3:1460-1484.
- Tuthhill T, Gropelli E, Hogle J, Rowlands D. Picornaviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2010;343:43-89.
- Tuthhill T, Bubeck D, Rowlands D, Hogle J. Characterization of early steps in the Poliovirus infection process: receptor-decorated liposomes induce conversion of the virus to membrane-anchored entry-intermediate particles. *Journal of virology*. 2006;80(1):172-180.
- Belov G, Nair V, Hansen B, Hoyt F, Fischer E, Ehrenfeld E. Complex dynamic development of Poliovirus membranous replication complexes. *Journal of virology*. 2012;86(1):302-312.
- Vogt D, Andino R. An RNA element at the 5'-end of the Poliovirus genome functions as a general promoter for RNA synthesis. *PLOS pathogens*. 2010;6(6):1-14.
- Vaughan J, Brandenburg B, Hogle J, Zhuang X. Rapid actin-dependent viral motility in live cells. *Biophysical journal*. 2009;97(6):1647-1656.
- Abe Y, Fujii K, Nagata N, Takeuchi O, Akira S, Oshiumi H, et al. The toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against Poliovirus infection in Poliovirus receptor transgenic mice. *Journal of virology*. 2012;86(1):185-194.
- Brandenburg B, Lee L, Lakadamyali M, Rust M, Zhuang X, Hogle J. Imaging Poliovirus entry in live cells. *PLOS biology*. 2007;5(7):1543-1555.
- Coyne C, Kim K, Bergelson J. Poliovirus entry into human brain microvascular cells requires receptor-induced activation of SHP-2. *The EMBO journal*. 2007;26(17):4016-4028.
- Bubeck D, Filman D, Hogle J. Cryo-electron microscopy reconstruction of a Poliovirus-receptor-membrane complex. *Nature structural & molecular biology*. 2005;12(7):615-618.
- Külshammer M, Winke U, Frank M, Skali-Lami U, Steuded H, Schilling G, et al. Poor immunity status against Poliomyelitis in medical students: a semi-anonymous study. *Med Microbial Immunol*. 2012;202(1):63-65.
- Arita M, Iwai M, Wakita T, Shimizu H. Development of a Poliovirus neutralization test with Poliovirus pseudovirus of measurement of neutralizing antibody titer in human serum. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18(11):1889-1894.
- O'Reilly K, Durré E, Islam O, Quddus A, Abid N, Mir T, et al. The effect of mass immunization campaigns and new oral Poliovirus vaccines on the incidence of Poliomyelitis in Pakistan and Afghanistan, 2001-11: a retrospective analysis. *Lancet*. 2012;380:491-98.
- National institutes of health. Future of Polio vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2009;8(7):899-905.
- Kidda S, Goodson J, Aramburu J, Morais A, Gaye A, Wannemuehler K, et al. Poliomyelitis outbreaks in Angola genetically linked to India: Risk factors and implications for prevention of outbreaks due to wild Poliovirus importations. *Vaccine*. 2011;29:3760-3766.
- Arita I, Francis D. Safe landing for global Polio eradication: A perspective. *Vaccine*. 2011;29:8827-8834.
- Bhutia Z. The last mile in global Poliomyelitis eradication. *Lancet*. 2011;378:549-552.
- Minor P. Polio vaccines and the eradication of Poliomyelitis. *Lancet*. 2012;380:454-455.
- Parthasarthy A, Surendran K. Polio eradication strategies in India successes concerns & future perspectives. *Pediatric infectious diseases*. 2010;11:50-62.
- Aylward B, Tangermann R. The global Polio eradication initiative: Lessons learned and prospects for success. *Vaccine*. 2011;29S:D80-D85.
- WHO Publication World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Polio vaccines and Polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper—Recommendations. *Vaccine*. 2010;28:6943-6944.
- Nathanson N, Kew O. From emergence to eradication: the epidemiology of Poliomyelitis deconstructed. *American journal of epidemiology*. 2010;172(11):1213-1229.
- Hickling J, Jones K, Friede M, Zehrung D, Chen D, Kristensen D. Intradermal delivery of vaccines: potential benefits and current challenges. *Bulletin of the world health organization*. 2011;89: 221-226.
- Baldo V, Baldovin T, Cocchio S, Lazzari R, Saracino E, Bertonecello Ch, et al. Seroepidemiology of Polioviruses among University Students in Northern Italy. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012;19(8):1292-1295.
- Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semanal. Número 52 de 2013 (22 de Diciembre al 28 de Diciembre de 2013). 3-6. Disponible en <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2013%20Boletn%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf>
- Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semanal. Número 21 de 2014 (18 al 24 de mayo de 2014). 5-14. Disponible en <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2014%20Boletn%20epidemiologico%20semana%2021.pdf>
- Polio Global eradication. WHO 2014. Disponible en: <http://www.Polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Polio-cases-worldwide.aspx>
- Vainio K, Steen T, Arnesen T, Rønning K, Ånestad G, Dudman S. Measles virus genotyping an important tool in measles outbreak investigation in Norway, 2011. *European communicable disease bulletin*. 2012;17(50):1-10.
- Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. 2006;87:2767-2779.

31. Incidence D, Activities I. Progress in global control and regional elimination of measles, 2000–2011. *Weekly epidemiological record/Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2013;88(3):29–36.
32. Tabatabaei S, Esteghamati A, Shiva F, Fallah F, Radmanesh R, Abdinia B, et al. Detection of Serum Antibodies against Measles, Mumps and Rubella after Primary Measles, Mumps and Rubella (MMR) Vaccination in Children. *Archives of Iranian Medicine*. 2013;16(1).
33. Rubin S, Link M, Sauder C, Zhang C, Ngo L, Rima B, et al. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *Journal of virology*. 2012;86(1):615–620.
34. Okamoto Y, Vricella L, Moss W, Griffin D. Immature CD4+CD8+ thymocytes are preferentially infected by measles virus in human thymic organ cultures. *PloS one*. 2012;7(9):e45999.
35. Jasem J, Marof K, Nawar A, Islam M. Epidemiological analysis of measles and evaluation of measles surveillance system performance in Iraq, 2005–2010. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16:e166–e171.
36. Park Y-J, Eom H, Kim E, Choe Y, Bae G-R, Lee D-H. Re-emergence of measles in South Korea: implications for immunization and surveillance programs. *Japanese journal of infectious diseases*. 2013;66(1):6–10.
37. Jayamaha J, Binns P, Fennella M, Ferson M, Newton P, Tran T, et al. Laboratory diagnosis, molecular characteristics, epidemiological and clinical features of an outbreak of measles in a low incidence population in Australia. *Journal of Clinical Virology*. 2012;54:168–173.
38. Mayet A, Genicon C, Duron S, Haus-Cheymol R, Ficko C, Be´dubourg G, et al. The measles outbreak in the French military forces 2010-2011: Results of epidemiological surveillance. *Journal of Infection*. 2013;66:271e277.
39. Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles, mumps and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PloS one*. 2012;7(8):e42867.
40. People H. Vaccination coverage among children in kindergarten-United States, 2011-12 school years. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(33):647–52.
41. Tabak F, Murtezaoglu A, Tabak O, Ozaras R. Clinical Features and Etiology of Adult Patients with Fever and Rash. *Ann Dermatol*. 2012;24(4):420-5.
42. De Vries R, de Swart R. Evaluating measles vaccines: can we assess cellular immunity? *Expert review of vaccines*. 2012;11(7):779–82.
43. Viana S, Araujo G, Faro G, da Cruz-Silva L, Araújo C, Cipolotti R. Antibody responses to Hepatitis B and measles-mumps-rubella vaccines in children who received chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2012;34(4):275–9.
44. Edelson P. Patterns of measles transmission among air-plane travelers. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2012;10:230-235.
45. Aypak C, Bayram Y, Eren H, Altunsoy A, Berktaş M. Susceptibility to Measles, Rubella, Mumps, and Varicella-zoster Viruses among Healthcare Workers. *J Nippon Med Sch*. 2012;79(6):453-458.
46. Sever A, Rainey J, Zell E, Hennessey K., Uzicanin A, Castillo C, et al. Measles elimination in the Americas: a comparison between countries with one-dose and two-dose routine vaccination schedule. *The journal of infectious diseases*. 2011;204:S748-S755.
47. Ejima K. Real-time Investigation of Measles Epidemics with Estimate of Vaccine Efficacy. *International Journal of Biological Sciences*. 2012;620–9.
48. Keegan R, Dabbagh A, Strebel P, Cochi S. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *The journal of infectious diseases*. 2011;204:S54-S61.
49. Smith G, Michelson J, Singh R, Dabbagh A, Hoekstra E, Ent M, et al. Is there enough vaccine to eradicate measles? An integrated analysis of measles-containing vaccine supply and demand. *The journal of infectious diseases*. 2011;204:S62-S70.
50. Measles Surveillance Data. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/)

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNA CONTRA EL VPH: REVISIÓN SISTEMÁTICA

MARÍA PAULA OLIVERA ARENAS<sup>1</sup>, SANTIAGO PINO ROBLEDO<sup>2</sup>

### Resumen

Recientemente se han realizado muchos estudios con la intención de verificar el perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH, debido a la gran controversia que ha generado entre las mujeres. El conocimiento que existe sobre la mortalidad que presenta el cáncer de Cérvix por un lado; y los efectos adversos que se han reportado como: convulsiones, pérdida de conciencia, muerte, infertilidad y alteraciones en el SNC, no permiten que la vacuna pueda hacer cambios significativos en estas cifras tan alarmantes.

A partir de lo anterior el presente estudio busca hacer revisión sistemática de los efectos adversos de la vacuna contra el VPH. Para esto, se realizaron dos búsquedas: una con las palabras “adverse effects Gardasil” y la otra con “adverse effects Cervarix” en la base de datos ScienceDirect limitada al año 2014. La búsqueda arrojó 53 artículos, de los cuales 6 cumplieron criterios de inclusión.

Los resultados mostraron que los efectos adversos de la vacuna del VPH, corresponden en su mayoría a reacciones leves locales. También se encontró mayor prevalencia de pérdida de conciencia y convulsiones para esta vacuna en comparación con otras. Con respecto al efecto de desmielinización del SNC, se encontró que aunque existe el riesgo con esta vacuna, éste es mucho menor al riesgo que existiría al contraer la infección contra el VPH. En cuanto a la infertilidad asociada, existen estudios experimentales que defienden que no tiene ningún impacto.

**Palabras Claves:** Efectos adversos, vacuna papiloma humano, desmielinización, infertilidad, cáncer de cuello uterino.

## ADVERSE EFFECTS OF HPV VACCINE: A SISTEMATIC REVIEW

### Abstract

Recently there have been many studies intended to verify the safety of the vaccine against HPV, the reason behind this, is the controversy that surround the adverse effects of the vaccine. Although most women are aware that cervical cancer is responsible for thousands of females deaths, adverse effects like seizures, loss of consciousness, death, infertility and alterations in the CNS, do not let the vaccine have a major impact on the statistics that each year register cervical cancer mortality.

The present study aims to make a systematic review of adverse effects of the HPV vaccine. Two approaches were used to asset this objective: one with the words “Gardasil adverse effects” and the other with “adverse effects Cervarix” using ScienceDirect as data base. This review is

---

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

<sup>2</sup> Psicólogo, investigador Universidad Militar Nueva Granada.

\* Correspondencia: mariapaulaolivera@gmail.com

restricted to articles that were published on 2014. The literature search enabled to identify a total of 53 articles, 6 of which met criteria.

The results showed that the adverse effects of the HPV vaccine are mostly mild local inflammatory reactions. Higher prevalence of unconsciousness and seizures for this vaccine compared to others were also found. Although it was found a risk of CNS demyelination with the application of this vaccine, this is minor than demyelination caused by contracting VPH. About the infertility associated to it, there were found experimental studies that claim, the vaccine has no effects on this aspect.

**Keywords:** Adverse effects, human papillomavirus vaccine, Demyelination, infertility, cervical cancer.

## Introducción

Desde que se aprobó la vacuna contra la infección del VPH se han venido presentando bastantes inconvenientes con esta por los efectos adversos que produce y los muchos reportes que se han hecho al respecto en diferentes países (1,2). Además por la edad tan temprana en la que se debe colocar, ya que al considerarla una infección de transmisión sexual, se ha visto una constante preocupación por parte de muchos padres de familia, quienes afirman que esto cambiaría la perspectiva que tienen las niñas sobre a qué edad deben empezar su vida sexual (3).

Relacionado con lo anterior, se han creado movimientos en contra de la vacuna y se ha publicado información por medio de programas de radio, televisión, periódico y páginas en Internet, en los que se dividen las opiniones; unos en contra de la vacunación, argumentando esta posición por múltiples eventos adversos presentados en el mundo como: convulsiones, pérdida de conciencia, alteraciones en el SNC e infertilidad (4-6); y otros apoyando la vacunación y desmintiendo algunos de estos “mitos” como allí los nombran (7,8), que han hecho de este un tema controversial y contaminado de diversas opiniones. A partir de lo anterior, el objetivo del presente artículo consiste en realizar una revisión de la literatura científica del año 2014, acerca de los efectos adversos de la vacuna.

## Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano tiene cierta afinidad por las células epiteliales escamosas, que caracterizan a un tipo específico de tejido en el cuerpo generalmente zonas húmedas como lo son vagina, ano, prepucio, nariz, boca, el interior de los párpados y cuello uterino, entre otros (9). En esta última zona mencionada es en la que el tema de la infección del papiloma humano ha tenido auge en los últimos años, ya que a diferencia de las demás zonas de la región anogenital, donde el VPH se puede ver implicado en el desarrollo de un proceso neo-

plásico, en el caso del Cáncer de cuello uterino el 100% de los procesos neoplásicos son atribuibles a VPH. De esta forma, el cáncer de cuello uterino se encuentra en el quinto puesto de los procesos neoplásicos que afectan a la población femenina según los últimos estudios realizados en el 2012 por la Organización Mundial de la Salud y según estos mismos datos casi la mitad de las mujeres que desarrollan este cáncer mueren (10).

Así, la elevada tasa de mortalidad que se presenta se debe, en parte a la diversidad de variedades del virus y la dificultad para cubrirlos todos en el proceso de una prevención primaria, que en gran medida incluye las actuales vacunas contra el VPH.

En cuanto a este virus, existen más de 150 variedades conocidas de las cuales únicamente el 25% son consideradas VPH de las mucosas y dentro de estas existe un amplio grupo, que se conoce como variedades de alto riesgo, debido al alto índice de riesgo de generar un proceso neoplásico que son: VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58, VPH-59 y VPH-68 (9).

Esta categorización que se hace de variedades de alto riesgo se le atribuye a la acción de dos oncoproteínas virales: E6 y E7, su sobreexpresión y la pérdida de E2, proteína encargada de su regulación, las cuales tienen la capacidad de transformar los queratinocitos (11). Así, E6 se unirá a una serie de blancos celulares que permitirá bloquear los procesos apoptóticos, regular la transcripción viral, disminuir la diferenciación celular y las interacciones célula-célula y finalmente aumentar la inestabilidad cromosómica, lo que llevara al proceso neoplásico (12,13). E6 dentro de muchas de sus funciones, activa la telomerasa lo que produce una erosión progresiva del DNA telomérico e interrumpe el ciclo celular normal (13).

Dentro de los blancos de E6 está p53, el cual marca para su degradación, al igual que Bak y c-myc, consideradas moléculas proapoptóticas (14). Esta oncopro-

teína también participa en el incremento de la actividad de VEGF, un promotor de la angiogénesis, proceso totalmente necesario para la expansión del tumor. Además, esta se une a la palixina y desorganiza las fibras de actina y así el citoesqueleto en general (11).

Otra de las protagonistas del desarrollo de este proceso neoplásico es la ya mencionada oncoproteína E7, que se unirá a pRb, una de las más importantes proteínas supresoras de tumores y la inhibirá causando así una alteración en el ciclo celular normal. Finalmente E7 interactúa con p/CAF, la cual es coactivador de p53, potenciando así la acción de E6 (11).

Siendo el virus del papiloma el más común transmitido sexualmente en el mundo, se han hecho muchas investigaciones para evitar la infección y así las consecuencias de esta, especialmente el desarrollo de un proceso neoplásico. Una de las iniciativas que más ha generado controversia y estudios sobre su efectividad son las vacunas contra el VPH.

Amiya y Devinder (15), en el 2009 reportan que aproximadamente el 70% de las infecciones de VPH se resuelven en menos de un año y el 91% en menos de 2 años. Así, solo el 25% del total de mujeres infectadas desarrollan CIN (Neoplasia Intraepitelial Cervical) y menos del 1% desarrollan cáncer de cuello uterino.

La vacunación previene y ataca la infección de dos formas por las cuales se define si esta será profiláctica o terapéutica. Con respecto al primer tipo de vacuna existen 2 opciones actualmente: Gardasil y Cervarix, que generan anticuerpos neutralizantes contra las proteínas L1 Y L2 que son parte de la cápside del virus. Lo que contribuye a que la efectividad de estas vacunas en mujeres que ya han tenido contacto con el virus y son en el momento VPH positivas, sea considerablemente menor con respecto a las mujeres que aún no han iniciado su vida sexual (11). Esto se debe a que al estar la infección activa e iniciar el ciclo reproductivo del virus, se exponen otras proteínas como E6 Y E7, las cuales no son el objetivo de la vacuna (16). De hecho se demostró en un estudio controlado aleatorizado en mujeres vacunadas, que inicialmente eran VPH negativas, una eficacia del 100% contra una infección persistente por VPH 16 (17).

### **Gardasil**

Gardasil es una vacuna tetravalente aprobada por la FDA en el 2006 que cubre VPH 16, 18, 6 y 11 recomendada en mujeres entre los 11 y 12 años, aunque puede ser administrada entre los 9 y 26 años (18), teniendo en cuenta que su efectividad es mayor si no ha iniciado actividad sexual aún (19).

En la Universidad de Stanford se realizó un estudio de cohorte con niñas de 12 años de edad a quienes se les aplicó esta vacuna con el que se logró demostrar la costo efectividad de la misma, evitando 1340 muertes por cáncer de cuello uterino (20). Por otra parte, no se han encontrado estudios que demuestren la prevención del Cáncer del cuello uterino por medio de la aplicación de la vacuna a población masculina (21).

### **Cervarix**

Cervarix a diferencia de Gardasil solo confiere protección contra VPH 16 Y 18, serotipos que son responsables del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino aunque se ha demostrado inmunización cruzada con serotipos 45 y 31 (11).

Con respecto a las vacunas terapéuticas aún se encuentran en experimentación o en fases clínicas tempranas. En fase I se encuentra una vacuna contra VPH 16 E7, con la que se demostró la regresión completa de las lesiones en 3 casos de los 18 estudiados y parcialmente en 6, aunque las biopsias continuaban positivas para VPH (22). Así, se han realizado estudios con varios tipos de vacuna por ejemplo VPH 16 E7 asociado con proteína D de *Haemophilus* (23) y VPH 16 Y 18 con E7 Y E6 como objetivo (24-26).

### **Método**

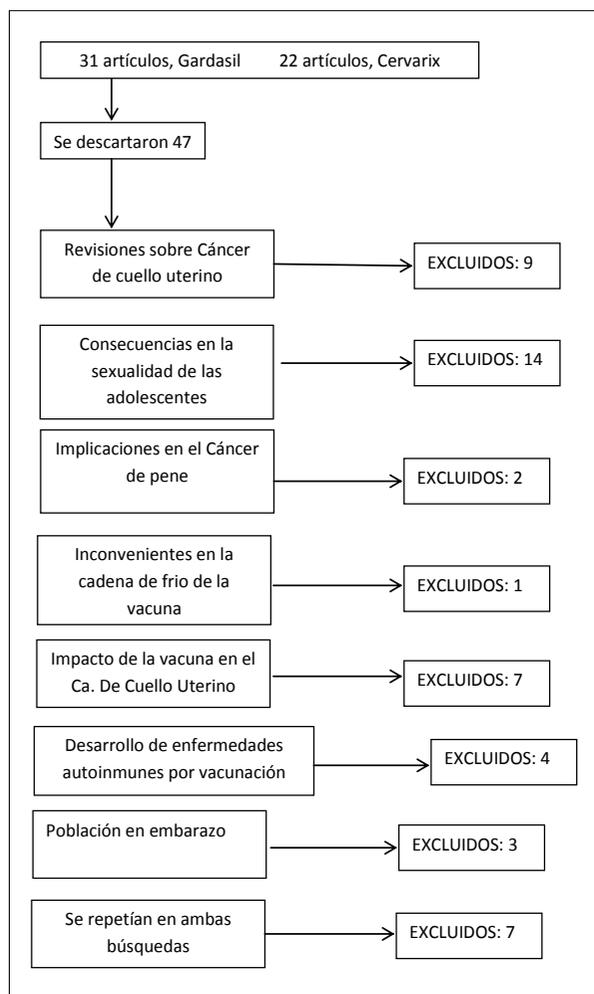
Se realizó una búsqueda en la base de datos ScienceDirect con las palabras: “adverse effects Gardasil” y “adverse effects Cervarix”. La búsqueda arrojó 31 y 22 artículos para cada una de las vacunas respectivamente. Se excluyeron 47 artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que fueron: 1. Estudios que identificarán la relación de la vacuna y los efectos adversos; 2. Publicados en el año 2014; 3. Exclusión de estudios con mujeres embarazadas; 4. Exclusión de consecuencias sociales, en cuanto a la perspectiva de sexualidad adolescente (Gráfico 1).

### **Resultados**

Al realizar la revisión se encontraron 31 artículos en la búsqueda de efectos adversos de Gardasil y 22 de Cervarix, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 6 artículos (Gráfico 1).

A partir de la revisión de los artículos, se encontraron diversos efectos adversos que corresponden en su mayoría a reacciones leves locales caracterizadas por eritema, inflamación y dolor tanto en Gardasil como en Cervarix (27, 28).

La mayor parte de los estudios revisados sugiere un buen perfil de seguridad, a pesar de los efectos adversos presentados y el hecho de que la tasa de notificación de síncope, pérdida de conciencia o convulsiones



**Gráfico 1.** Criterios de exclusión de los artículos encontrados.

sea mayor comparado con el de otras vacunas que se deben aplicar en la adolescencia (29). Ambas vacunas contienen adyuvantes para hacer que la respuesta inmune sea aún más fuerte, por lo que genera una mayor respuesta inflamatoria que se evidencia como eritema, inflamación y reacciones locales (30).

Se encuentran 2 artículos que reportan efectos adversos más serios, el primero de estos es un reporte de caso de una mujer de 27 años (31), que presenta panuveítis después de la administración de la vacuna lo cual se explica por un posible mimetismo molecular entre la oncoproteína E7 de VPH16, con proteínas del huésped ubicados en la retina, al igual que sucede con un caso que citan en este mismo artículo con la vacuna de la tuberculosis y el mimetismo demostrado entre *Mycobacterium tuberculosis* y los antígenos retinianos (32).

Otro de los artículos discute el riesgo de tener como efecto adverso alteraciones en la mielinización del sis-

tema nervioso central como consecuencia de la vacunación, este artículo muestra una lista ordenando las diferentes vacunas de acuerdo a su riesgo con respecto a este tipo de alteraciones, nombrando a la vacuna del VPH en segundo lugar, después de la influenza y finalmente concluye que el riesgo es relativamente bajo y más cuando se compara con el riesgo que se tendría con la infección contra la cual la vacuna protege (33).

## Discusión

A partir del objetivo principal del presente estudio, el cual pretendía hacer una revisión de los efectos adversos de la vacuna contra el VPH se encontró que en todos los artículos se reportaron efectos adversos, pero en gran parte estos fueron reacciones locales, eritema, inflamación y dolor, síntomas que pertenecen a una respuesta inflamatoria que es más fuerte que la generada por otras vacunas, debido a las características de la misma. Como lo refiere Garçon y cols (34), tanto Gardasil como Cervarix contiene adyuvantes que hacen que la respuesta inflamatoria sea mayor y en particular, comparadas con otras que contienen adyuvantes, estas dos inducen mayor producción de IL-1 $\beta$ , IL-6, KC, MIP-1 y G-CSF. En especial con Cervarix se forman nódulos de macrófagos específicamente ya que contiene un adyuvante combinado, lo que contribuiría a argumentar que la vacuna bivalente presenta mayor cantidad de efectos adversos no solo con respecto a la respuesta local sino que también con la presentación de fiebre, cefalea y síntomas gastrointestinales (27, 28).

Con respecto a las alteraciones en la mielinización del sistema nervioso central, que es uno de los argumentos que más preocupan e inclinan la balanza en contra de la vacunación (4-6), se demuestra que este riesgo existe y cambia dependiendo de la vacuna que se aplique, en primer lugar se encuentra la vacuna contra Virus Influenza, luego la del VPH y en su respectivo orden Hepatitis A y B, Rabia, Rubeola, Fiebre Amarilla, Ántrax, meningococo y tétanos (33).

Lo anterior, evidencia claramente que no es la única vacuna que tiene este riesgo, teniendo en cuenta que al momento de ponerse la vacuna del VPH se ha completado gran parte su esquema de vacunación (PAI), es importante aclarar que ya antes ha corrido este riesgo con las demás vacunas y que este riesgo es mayor al contraer la infección contra la cual la vacuna está hecha.

Otro de los argumentos que más inclinan la balanza es la infertilidad, adjudicando a los contenidos de polisorbato 80 la disminución de la tasa de fertilidad en ratas (4-6). Frente a esto, se encontró un artículo experimental realizado en ratas que afirma la vacuna no tuvo efecto alguno en la fertilidad (35). Debido a la corta edad

en la que los estudios reportan que se ha aplicado la vacuna, sumado a su poco tiempo de comercialización, se hace necesario realizar futuros estudios que evalúen los efectos de estas sobre la fertilidad de las mujeres que la han recibido cuando lleguen a una edad adulta.

## Referencias

- Torrecilla A, Pedregal M, García F, Ruiz J. Adverse effects of the human papillomavirus vaccine. *Elsevier*. 2011;43(1):5-10.
- Eggertson L. Adverse events reports for VPH vaccine. *CMAJ*. 2007;177:1169-70.
- Casciotti D, Smith K, Tsui A, Klassen A. Discussions of adolescent sexuality in news media coverage of the HPV vaccine. *Journal of Adolescence*. 2014;37(2):133-143.
- [Detenganlavacuna]. Pandemia no hay ninguna: Detenga la vacuna. [11 de Agosto 2014]. Disponible en: <http://detenganlavacuna.wordpress.com/2010/11/09/gardasilcervarix/>.
- [El nuevo despertar]. joanna-karpasea-jones.suite101. [10 de Agosto 2014; 12 Agosto de 2014]. Ingredientes secretos de esterilización de las vacunas. Disponible en: <http://elnuevodespertar.wordpress.com/2012/01/03/ingredientes-secretos-de-esterilizacion-en-las-vacunas/>.
- [RCN Radio]. Colombia. Norma Erickson. [9 de Agosto de 2014]. Científica denuncia 142 casos fatales por la vacuna Gardasil. Disponible en: <http://www.rcnradio.com/audios/en-nocturna-rcn-cientifica-denuncia-142-casos-fatales-por-vacuna-gardasil-104875>.
- [Portal Español]. Universidad de Michigan. Ann Arbor. [10 de Enero 2007;2 Agosto 2014]. Noticias, 15 mitos comunes sobre el Cáncer de Cuello Uterino. Disponible en: <http://espanol.umich.edu/noticias/comunicados-de-prensa/2007/01/10/15-mitos-comunes-sobre-el-cncer-de-cuello-uterino/>.
- [Veracruzanosinfo]. [9 de Agosto de 2014; 12 de Agosto de 2014]. Mitos sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano. Disponible en: <http://www.veracruzanos.info/mitos-sobre-vacuna-contra-virus-del-papiloma-humano/>.
- Sociedad Americana de Cáncer. Virus del papiloma humano (VPH), cáncer, pruebas y vacunas del VPH: preguntas frecuentes.
- [International Agency for Research on cancer]. World Health Organization. Dr Christopher P. Wild [2012; 2 de Agosto 2014]. Cervical Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: <http://www.iarc.fr/>
- Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología*. 2009;4:205-216.
- Pim T, Banks L. The role E6-p53 in the molecular pathogenesis of HPV Oncogene. 1999;18:7690-7700.
- Hahn W, Weinberg R. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:331-341.
- Werness B, Levine A, Howley B. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*. 1990:76-79.
- Kumar A, Mohan D. Vaccines for human papillomavirus infection: A critical analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:245-54.
- Hung C, Monie A, Álvarez R, Wu T. DNA vaccines for cervical cancer: From bench to bedside. *Exp Mol Med*. 2007;39:679-89.
- Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Álvarez F, et al. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347:1645-51.
- Sharma R, Sharma C. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine: The first vaccine for cervical cancers. *J Cancer Res Ther*. 2007;3:92-5.
- Markowitz L, Dunne E, Saraiya M, Lawson H, Chesson H, Unger E, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.
- Sanders G, Taira A. Costo-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:37-48.
- Urman C, Gottlieb A. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:361-70.
- Muderspach L, Wilczynski S, Roman L, Bade L, Felix J, Small L, et al. A phase I trial of human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for woman with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res*. 2000;6:3406-16.
- Hallez S, Simon P, Maudoux F, Doyen J, Noël J, Beliard A, et al. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:642-50.
- Davidson E, Boswell C, Sehr P, Pawlita M, Tomlinson A, McVey R, et al. Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res*. 2003;63:6032-41.
- Baldwin P, van der Burg S, Boswell C, Offringa R, Hickling J, Dobson J, et al. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5205-13.
- Kaufmann A, Stern P, Rankin E, Sommer H, Nuessler V, Schneider A, et al. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8:3676-85.
- Harris T, Williams D, Fediureka J, Scott T, Deeks S. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Elsevier*. 2014;32(9):1061-1066.
- Goncalves A, Cobucci R, Rodrigues H, de Melo A, Giraldo P. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.02.005>.
- Rodríguez M, Pérez S, Díez J, Tuells J, Gomar J, Morales F, et al. Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community. *An Pediatr (Barc)*. 2014.
- Kashiwaga Y, Maedab M, Kawashimaa H, Nakayama T. Inflammatory responses following intramuscular and

- subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non-adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2014;32(27):3393-3401.
31. Chen Y, Chang Y, Lee Y. Panuveitis following administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Tzu Chi Medical Journal*. 2014;26:44-46.
32. Garip A, Diedrichs M, Thurau S, Deeg C, Wildner G. Uveitis in a patient treated with Bacille-CalmetteGuérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology*. 2009;116:2457-62.
33. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmunity Review*. 2014;13(3):215-224.
34. Garçon N, Morel S, Didierlaurent A, Descamps D, Wettendorff M, Van Mechelen M. Development of an ASO4-adjuvanted HPV vaccine with the adjuvant system approach. *BioDrugs*. 2011;25:217-226.
35. Segal L, Wilby O, Willoughby C, Veenstra S, Deschamps M. Evaluation of the intramuscular administration of Cervarix™ vaccine on fertility, pre- and post-natal development in rats.

**Tabla 1.** Resumen artículos seleccionados para la revisión sistemática.

| TÍTULO   | AUTORES  | MÉTODO   | CONCLUSIONES  |
|--|--|--|---|
| Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program   | Tara Harris, Dawn M. Williams, Jill Fediureka, Tsui Scott, Shelley L. Deeks  | 691.994 dosis de Gardasil desde 2007 al 2011   | Se reportaron reacciones alérgicas (25%), 'rash' (22%), y reacción local del sitio de inyección (20%); 26% no especificaron las características del evento. 10 eventos adversos serios fueron reportados 7.5%, 2 anafilaxias, 2 eventos convulsivos, 1 de trombocitopenia y una muerte. Se comprobó que la anafilaxia no cumplía los criterios de Brighton y la muerte fue atribuida a una condición cardíaca preexistente.             |
| Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review                         | Ana Katherine Goncalves, Ricardo Ney Cobucci, Hugo Marcus Rodrigues, Amanda Gosson de Melo, Paulo César Giraldo.         | Búsqueda hasta 2013 en: Pubmed, Embase, Scielo and Cancerlit   | Vacuna bivalente los efectos más comunes fueron eritema, inflamación y dolor siendo este último el más común, los más relevantes fue fatiga seguida de fiebre, síntomas gastrointestinales y cefalea, mientras que los estudios con Gardasil presentaron únicamente dolor e inflamación. Comparando las 2 vacunas se concluye que la bivalente presenta mayor cantidad de efectos adversos  |
| Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community (2007-2011)   | M.A. Rodríguez-Galán, S. Pérez-Vilar, J. Díez-Domingo, J. Tuells, J. Gomar-Fayos, F. Morales-Olivas, E. Pastor-Villalba* | Estudio descriptivo de las notificaciones de SRA relacionadas con esta vacuna recibidas por el CAFCV entre 2007 y 2011 | Las tasas de notificación de síncope o pérdida de conciencia y convulsiones fueron mayores para la vacuna tetravalente del VPH que para otras vacunas administradas en adolescentes 6,4 para VPH 0,4 para otras vacunas; esto es consistente con la atención mediática originada por la vacuna y con hallazgos de estudios previos. No obstante, la información obtenida sobre las SRA a la vacuna sugiere un buen perfil de seguridad. |
| Panuveitis following administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine   | Yu-Hung Chen, Ying-Hsiu Chang, Yuan-Chieh Lee  | Reporte de caso mujer 27 años  | Posible mimetismo molecular entre la oncoproteína E7 de VPH16, con proteínas del huésped ubicados en la retina, al igual que sucede con un caso reportado con la vacuna de tuberculosis y el mimetismo demostrado entre mycobacterium tuberculosis y los antígenos retinianos.  |
| Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non-adjuvanted vaccines | Yasuyo Kashiwagi, Mika Maeda, Hisashi Kawashima Tetsuo Nakayama  | Estudio histológico de tejido de ratón después de 1 mes de haberles inyectado las vacunas                              | Non-adjuvanted vaccines did not induce inflammatory reactions, however, aluminum-adjuvanted vaccines induced inflammatory nodules.  |
| The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes  | Dimitrios Karussis, Panayiota Petrou   |  | En conclusión, el riesgo de alteraciones en la mielinización del sistema nervioso central consecuencia de la vacunación, aunque no es insignificante, es relativamente bajo. Además el riesgo de inicio o recaída de estas alteraciones en el sistema nervioso central son mayores para la infección como tal, contra la cual protege la vacuna.  |

## SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO: ASPECTOS MOLECULARES

HEBERT JAMES BERNAL CASTRO<sup>1</sup>, BEATRIZ PESCADOR VARGAS<sup>2</sup>

### Resumen

Las alteraciones de las hormonas tiroideas son la causa más común de las enfermedades endocrinológicas en el mundo, afectando un número considerable de pacientes que cursan con una gran variabilidad de cuadros clínicos, desde episodios asintomáticos hasta la falla multisistémica y la muerte por un desequilibrio hormonal y metabólico. Sin embargo, en la práctica clínica, estas hormonas no son tomadas en cuenta en situaciones diferentes a los hallazgos anormales al examen físico.

En el presente artículo se pretende analizar aspectos moleculares del hipotiroidismo y la importancia de las hormonas tiroideas en situaciones de gran estrés, ya sea, un traumatismo, cirugía mayor o enfermedad crónica, en pacientes enfermos y en recuperación tanto física como psicológica.

**Palabras Claves:** Triyodotironina, tiroxina, síndromes del eutiroideo enfermo, hipotiroidismo, Yodo.

## EUTHYROID SICK SYNDROMES: MOLECULAR ASPECTS

### Abstract

Alterations of thyroid hormones are the most common cause of endocrine diseases worldwide, affecting a significant number of patients that present with a great variability of clinical presentations, from asymptomatic episodes to multisystem failure and death by a hormonal imbalance and metabolic. However, in clinical practice, these hormones are not taken into account in different situations to abnormal physical findings.

This article aims to analyze molecular aspects of hypothyroidism and importance of thyroid hormones in high-stress situations, trauma, major surgery or chronic illness, sick patients and both physical and psychological recovery.

**Keywords:** Triiodothyronine, thyroxine, euthyroid sick syndromes, hypothyroidism, Iodine.

### Introducción

La glándula tiroides produce dos hormonas, la tiroxina ( $T_4$ ) y la triyodotironina ( $T_3$ ), las cuales son esenciales para el completo desarrollo del encéfalo y mantener la termogénesis y la homeóstasis metabólica. La concentración sérica de  $T_4$  y  $T_3$  dependen

de ciertas proteínas plasmáticas, como son la globulina ligada a la tiroxina (TBG), que transportan 80% de las hormonas, la prealbúmina de unión a la tiroxina y la albúmina que transporta el 10% de  $T_4$  y el 30% de  $T_3$ .

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

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

\* Correspondencia: hebertbernal1@gmail.com Facultad de Medicina.

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

La clasificación más utilizada del hipotiroidismo hace referencia al sitio del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroideas afectado e incluso defectos de los tejidos periféricos. De acuerdo a lo anterior, el hipotiroidismo terciario, secundario, primario y el síndrome de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas guardan dicha relación (1). Adicionalmente, el hipotiroidismo secundario y terciario son agrupados en el hipotiroidismo central, por la poca especificidad de las pruebas bioquímicas para identificarlas (2).

La evaluación de la función tiroidea en el paciente enfermo es muy compleja. Los niveles séricos de  $T_4$  y  $T_3$  pueden estar elevados, normales o disminuidos, al mismo tiempo que la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por lo que es necesario identificar y clasificar correctamente el tipo de hipotiroidismo para suministrar un adecuado tratamiento. En la figura 1 se observa la clasificación del hipotiroidismo y la relación de los niveles de las hormonas en cada uno de ellos (2).

**Sistema de Retroalimentación Endocrina**

La hormona liberadora de tirotrópica (TRH) producida en el hipotálamo estimula la producción de la hormona estimulante de tiroides (TSH) que a su vez favorece la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. De acuerdo con su concentración sérica, éstas estimulan o inhiben la producción y secreción de TRH y TSH (3).

La hormona liberadora de tirotrópica se sintetiza en el hipotálamo y se libera hacia la circulación portahipofisaria, donde se une a receptores específicos. Ahí estimula la síntesis y la liberación de la TSH desde las células tirotrópicas de la hipófisis anterior (3).

La TSH es el marcador más importante del funcionamiento de la hormona tiroidea. Está compuesta por las

subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , la subunidad  $\alpha$  es común en otras hormonas glucoproteínas, mientras que la subunidad  $\beta$  es específica de la TSH. Su concentración sérica se regula en forma positiva a través de la producción y actividad biológica de la TRH, mientras que la dopamina, los glucocorticoides y somatostatina, entre otras sustancias, suprimen su síntesis (2).

Los vertebrados son los únicos seres que poseen un órgano especializado en capturar activamente este halógeno y organificarlo en los residuos de tirosina contenidos en la tiroglobulina (Tg), paso crítico en la síntesis de yodotironinas (4). En el organismo, su papel radica en la participación del metabolismo y la homeóstasis de la glándula tiroideas. En su interior, el Yodo es ligado a la tirosina para formar: La Monoyodotironina (MIT), Diyodotironina (DIT), Triyodotironina ( $T_3$ ) y la Tiroxina o Tetrayodotironina ( $T_4$ ) (5).

Las enzimas encargadas de la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$  son las 5'-desyodasa de yodotironina tipo I (D1), Tipo II (D2) y tipo III (D3). La primera se sintetiza en la glándula tiroideas, riñón e hígado y existen factores que inhiben su actividad, como son la enfermedad renal, hepática y cardíaca, déficit de selenio y el ayuno prolongado. La desyodasa tipo II parece regular el aporte intracelular de  $T_3$  en el cerebro e hipófisis, mientras que la tipo III se han identificado en placenta, piel, útero y cerebro y es la fuente más importante de  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ) (6).

**Glándula Tiroides**

Glándula ubicada en la cara anterior del cuello, delante de la tráquea; formada por dos lóbulos, izquierdo y derecho, que están conectados por una región central o istmo. Su irrigación es dado por dos arterias tiroideas superior, dos tiroideas inferior y en algunos casos de una arteria tiroidea media o tiroidea de Neubauer; el drenaje es realizado por el plexo tiroideo que comprende las venas tiroideas

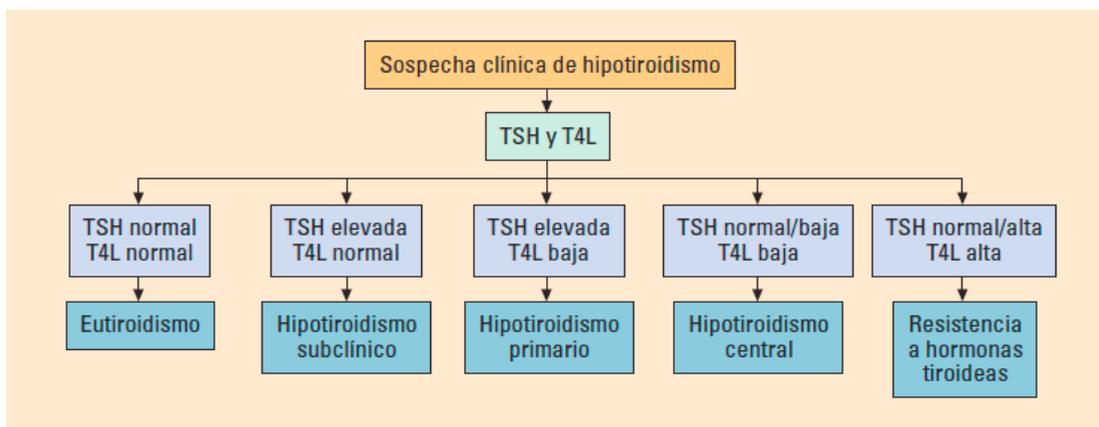


Figura 1. Clasificación bioquímica del hipotiroidismo. Tomado de Herrera J. Hipotiroidismo. Medicine. 2008;10(14):922-929

inferiores, medias y superiores. La innervación simpática proviene de los ganglios cervicales y la innervación parasimpática es a través de las ramas del Nervio Vago (3).

La unidad básica es el folículo tiroideo, de forma esférica y formado por una capa de células epiteliales tiroideas, las cuales rodean al coloide, componente fundamental de la tiroglobulina (Tg), y producen las hormonas  $T_4$  (tiroxina) y  $T_3$  (triyodotironina) utilizando selectivamente al yodo como sustrato. Por último, esta glándula presenta otro tipo de células denominadas células parafoliculares o células C que son las encargadas de producir la calcitonina, hormona que participa en la regulación del calcio (3).

Las hormonas tiroideas circulan en la sangre unidas a proteínas (TBG - globulina ligada a la tiroxina). Sus efectos principales actúan al nivel de termogénesis y el consumo de oxígeno, además de contribuir en la síntesis de muchas proteínas, siendo esencial en los periodos de crecimiento y en la organogénesis cerebral (7).

### **Importancia Biológica del Yodo**

Se considera que un elemento químico es esencial para el organismo cuando su disponibilidad por debajo de cierto límite, provoca disfunción, enfermedad e inclusive la muerte; o bien, cuando ese elemento forma parte de una estructura orgánica (8). En 1920, se describió el bocio como el agrandamiento de la glándula tiroidea secundaria a la deficiencia de Yodo (9).

Los requerimientos básicos de Yodo son 50–60  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; se absorbe en el sistema gastrointestinal, distribuyéndose en diversos órganos que comparten con la tiroidea el mecanismo transportador del Yodo, en esta última se aprecia la capacidad de sintetizar hormonas tiroideas bajo la estimulación de la TSH (10).

En todos los vertebrados estudiados a la fecha, el halógeno ingresa al organismo a través de los nutrimentos y el agua, y lo hace en la forma de Yodo ( $I_2$ ); o bien, como el ion yoduro ( $I^-$ ). El  $I^-$  es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y distribuido a los líquidos extracelulares, de donde es ávidamente captado por la glándula tiroidea y/o depurado por el riñón (11).

El hipotiroidismo es uno de los grandes problemas de la salud pública por lo que se han creado diversas estrategias para suplir la deficiencia de este elemento, considerando la ubicación geográfica de los países (12). La sal yodada es la estrategia más importante para prevenir la deficiencia de Yodo y por lo tanto la formación de bocio con la consecuente aparición del hipotiroidismo. Además, la adición del Yodo en el agua y el pan son estrategias implementadas por los Estados Unidos y otras naciones industrializadas (13,14).

### **Deficiencia de $T_3$**

La deficiencia de  $T_3$  es la manifestación más común del denominado “Síndrome de Eutiroideo Enfermo”, “Síndrome del Enfermo Eutiroideo” o “Síndrome de Enfermedad No Tiroidea”. Esto designa los cambios en las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas en pacientes que sufren un trauma o son llevados a una cirugía mayor, independientemente de alteraciones de la glándula tiroidea.

Este síndrome se caracteriza por la disminución sérica de los niveles de  $T_3$ , mientras que, al mismo tiempo, los niveles de  $T_4$  y TSH (Hormona Estimulante de la Tiroidea) permanecen normales. Hay que tener presente la relación inversamente proporcional entre los niveles séricos de  $T_3$ , total y libre, con la gravedad de la enfermedad, por lo que sus niveles son un factor pronóstico para este tipo de pacientes.

Los niveles bajos de  $T_3$  en el paciente grave son secundarios a la reducción en la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$  por inhibición de la 5'-desyodasa de yodotironina tipo I, lo que motiva la disminución del valor de  $T_3$ , pero el aumento de la  $T_3$  (15), y de compuestos sulfatados o acetilados que pueden ser metabólicamente inactivos o su vida media es corta que la  $T_3$  (16).

Bunecius y colaboradores realizaron un estudio publicado en el 2013 donde estudiaron el síndrome de disminución de  $T_3$  como predictor para resultados clínicos insatisfactorios y su relación con la ansiedad y la depresión en pacientes en postoperatorio por la presencia de un tumor en el SNC, los autores encontraron una fuerte relación entre el síndrome de disminución de  $T_3$  y la aparición de síntomas depresivos y una respuesta clínica desfavorable, por lo que recomiendan su diagnóstico y manejo preoperatorio para una adecuada recuperación de los pacientes (17).

Existen factores que pueden alterar la concentración de  $T_3$ . Entre estos se encuentra el factor de necrosis tumoral (TNF en sus siglas en inglés) y las interleuquinas (IL-1 e IL-6) que reproducen las alteraciones hormonales observadas en enfermedades agudas (18). Igualmente, determinados tejidos presentan cierto grado de hipotiroidismo dado por la alteración en la transformación de  $T_4$  a  $T_3$ . Sin embargo, el balance global corporal es de eutiroidismo, esto explica la no elevación de los niveles séricos de TSH.

Además, estos niveles bajos se correlacionan inversamente con la producción de urea y la degradación ósea, lo cual refuerza la hipótesis de que se trata de un mecanismo de adaptación no patológico para evitar el catabolismo en este grupo de pacientes (19).

### Deficiencia de $T_4$ y $T_3$

Aproximadamente, en el 20% de los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos se observa la disminución simultánea de los niveles séricos de  $T_3$  y  $T_4$ , producto de la alteración del metabolismo en los tejidos periféricos y centrales. Lo cual incide con la gravedad y la rapidez de la enfermedad.

De Alfieri y colaboradores realizaron un estudio publicado en el 2013 donde evaluaron las hormonas tiroideas como predictores de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes ancianos que se encontraban hospitalizados, los autores encontraron que los ancianos eutiroideos incrementaban los niveles de  $T_4$  libre y era un pobre marcador débil para la supervivencia a largo plazo. Por lo tanto consideran que las hormonas tiroideas pueden mejorar la condición de los pacientes ancianos hospitalizados tanto a corto plazo como a largo plazo (20).

Los pacientes enfermos pueden presentar reducción en los niveles séricos de  $T_4$  y  $T_3$ . La causa de este descenso puede explicarse por alteración en la unión a la proteína fijadora de tiroxina o reducción en la producción de TSH por supresión del eje hipotálamo-hipofisiario, metabolismo periférico anormal. La fijación de tiroxina a la globulina específica se encuentra disminuida debido a una alteración adquirida en los receptores en este tipo de pacientes. Además, la disminución de la albúmina es más frecuente en la enfermedad crónica, malnutrición y procesos hipercatabólicos (21-23).

Adicionalmente, después de lesiones, quemaduras o cirugía mayor, se altera la conversión periférica de  $T_4$  en  $T_3$  y disminuyen las concentraciones circulantes de ésta últimas. Esto se debe en parte al bloqueo de la conversión de  $T_4$  en  $T_3$  mediado por el cortisol y a la mayor concentración de  $T_4$  en  $T_3$  inversa, molécula biológicamente inactiva (7,24).

El incremento de ésta última también es uno de los signos característicos de las lesiones. Las concentraciones plasmáticas totales de  $T_4$ , a menudo se reducen en traumatizados, si bien queda en límites normales la  $T_4$  libre. De hecho, la concentración sérica subnormal de ésta última al parecer es signo clínico de pronóstico reservado que puede llevar a la muerte a pacientes traumatizados, quemados y con cuadros clínicos graves (7,25).

### Conclusión

Las hormonas tiroideas cumplen un papel importante en el ciclo de la vida de las personas, participa desde la embriología y el desarrollo del sistema nervioso en el feto, hasta la termogénesis y homeostasis en las personas. Sin embargo, muchas veces son subestimadas en la práctica clínica a menos que se estudien secundarios a algún hallazgo anormal en el examen físico de la glándula ti-

roides, la presencia de signos y síntomas tanto de hipotiroidismo como hipertiroidismo o la presencia de bocio.

Las hormonas tiroideas cumplen un papel importante en el paciente enfermo, ya sea en aquellos que se encuentren en situaciones de gran estrés o que sufran enfermedades crónicas. La literatura muestra que niveles séricos elevados de  $T_3$  están fuertemente correlacionados con una buena supervivencia tanto a largo como a corto plazo en pacientes ancianos hospitalizados o en aquellos que se les realizan procedimientos quirúrgicos llevando a los pacientes a una buena recuperación tanto física como psicológica.

Además es necesario tener en cuenta los niveles tanto libres como totales de  $T_4$ , debido a que concentraciones disminuidas de esta hormona está correlacionado a mayor desgaste o deterioro de la condición del paciente. Cabe recordar que el precursor de la  $T_3$  es la  $T_4$ , por lo que si no hay sustrato no hay producto.

Finalmente, es necesario evaluar y administrar un tratamiento adecuado con hormonas tiroideas en pacientes enfermos, si sus niveles están disminuidos; siempre y cuando se haya realizado un análisis de la situación de cada paciente, para proporcionar un adecuado manejo médico y culminar en la rápida y oportuna recuperación del enfermo.

#### METABOLISMO PARA LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

##### Captación de yoduro

El yodo ingerido en la dieta alcanza la circulación en forma de yoduro. La tiroides transporta este ión por medio de la proteína importadora de sodio/yoduro.

##### Oxidación y yodación

La oxidación se logra a través de la peroxidasa tiroidea. El resultado es la formación de residuos de monoyodotirosilo y diyodotirosilo.

##### Formación de $T_3$ y $T_4$

Dos residuos de diyodotirosina equivalen a una molécula de tiroxina. Un residuo de diyodotirosilo más uno de monoyodotirosilo equivalen a triyodotiroxina. Además la  $T_3$  también se genera mediante la 5-desyodación de la tiroxina dentro de la glándula.

##### Secreción

La TSH estimula la desintegración de tiroglobulina por proteólisis liberando las hormonas.

##### Conversión de $T_4$ a $T_3$

Las enzimas responsables de ésta conversión es la 5'-desyodasa de yodotironina tipos 1,2,3.

## Referencias

- Escobar I. Hipotiroidismo. Asociación Colombiana de Endocrinología. 2011:13-20.
- Herrera J. Hipotiroidismo. *Medicine*. 2008;10(14):922-929
- Marín M. Principios básicos de la función tiroidea. Asociación Colombiana de Endocrinología. 2011:7-12.
- Valverde-R C, Orozco A, Becerra A, et al. Halometabolites and cellular dehalogenase systems: an evolutionary perspective. *Int Rev Cytol*. 2004; 234: 143–99.
- Stanbury JB. Iodine deficiency and the iodine deficiency disorders. In: Present knowledge in nutrition, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington, DC 1996. p.378.
- Mihalaki M, Vagenakis A, Makri M. et al. Dissociation of the early decline in serum T<sub>3</sub> concentration and serum IL-6 rise and TNF alpha in non-thyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86:4198-4205.
- Shwartz S. Principios de cirugía. Respuestas endocrinas y metabólicas de la lesión. 7- ed. México, interamericana, 2006; 1-59.
- Mertz W, Frieden E. The chemical elements of life. *Set Am* 1972; 227: 52–60. The essential trace elements. *Science* 1981; 213: 1332–8.
- Hetzel B, Potter B, Dulberg E. The iodine deficiency disorders: nature, pathogenesis and epidemiology. *World Rev Nutr Diet*. 1990;62:59-119
- Dorantes L. Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas en: Programa de Actualización Continua en Pediatría, Academia Mexicana de Pediatría. México: Intersistemas SA de CV; 2005. p. 191–3.
- Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(1): 19–25.
- Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Iodine. In: Recommended dietary allowances, 10<sup>th</sup>, National Academy Press, Washington, DC. 1989:213.
- Zimmermann M, Jooste P, Pandav C. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251.
- Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. Asociación Colombiana de Endocrinología. *Acta Médica Colombiana*. 1999;24(4): 159-174.
- Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*. 1995; 23:78-83.
- Oppenheimer J, Schwartz H, Mariash C, Kinlaw W, Wong N, Freaque H. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr Rev*. 1987;8(3):288-308.
- Bunevicius A, Deltuva V, Tamasauskas S, Tamasauskas A, Laws E, Bunevicius R. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study: clinical article. *J Neurosurg*. 2013;11(6):1279-1287.
- Van Der Poll T, Van Zee K, Endert E, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1341-1346.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic by infusion of growth hormone releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1311-1323.
- De Alfieri W, Nisticò F, Borgogni T, Riello F, Cellai F, Mori C, et al. Thyroid hormones as predictors of short- and long-term mortality in very old hospitalized patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(9):1122-1128.
- Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care setting. *Crit Care Clin* 2001; 17:43-57.
- Chopra IJ. Clinical review 86. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34.
- Slag MF, Morley JE, Eison MK, et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-5.
- De Groot L. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-163.
- Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.

## PACIENTE IMAGINARIO

JUAN FELIPE VÁSQUEZ RODRÍGUEZ M.D.

*Paciente femenina de 25 años de edad, soltera, natural de Bogotá, actualmente estudiante universitaria.*

**Motivo de Consulta:** “Fiebre y malestar general”.

**Enfermedad Actual:** Paciente femenina quien consulta por cuadro clínico de 4 días de evolución de picos febriles cuantificados en 39°C, intermitentes, asociados a escalofríos, diaforesis profusa, poliartalgias sin relación horaria, e hiporexia.

Refiere no haber salido de la ciudad en los últimos 6 meses, no manifiesta haber estado en contacto con personas con sintomatología similar el último mes.

**Antecedentes:** *Patológicos:* Niega. *Quirúrgicos:* Apendicetomía hace 12 años. *Alérgicos:* niega. *Tóxicos:* Tabaquismo 5 paquetes/año durante 10 años, consumo ocasional de Marihuana, LSD. *Farmacológicos:* Acetaminofén para control de síntomas sin respuesta. *Hospitalarios:* Niega hospitalizaciones en el último año. *Familiares:* Madre con Hipertensión arterial.

### Revisión por Sistemas:

- \* *Cardiopulmonar:* Clase funcional I/VI que ha reducido a II/VI durante la evolución de los síntomas, niega dolor torácico, no dificultad para respirar, tolera adecuadamente el decúbito.
- \* *Gastrointestinal:* Hábito intestinal diario, sin alteraciones.
- \* *Genitourinario:* Diuresis presente, no refiere síntomas irritativos urinario, no cambios macroscópicos de la orina.
- \* *Osteomuscular:* Asintomática, previo a los referidos en la Enfermedad Actual.
- \* *Piel:* sin alteraciones.

**Examen Físico:** Paciente alerta, orientada, febril, sin signos de dificultad respiratoria.

- SV: TA: 100/60 mmHg, FC: 125 lpm, FR: 20 rpm, SAO<sub>2</sub>: 91% FIO<sub>2</sub>: 0.21, T: 39°C.

- **CABEZA Y CUELLO:** Conjuntivas hiperémicas, escleras anictéricas, mucosa oral húmeda, orofaringe rosada, no placas ni exudados, cuello, móvil, sin adenomegalias, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos.
- **TORAX:** Simétrico, sin signos de dificultad respiratoria, ruidos cardíacos rítmicos taquicárdicos, no se auscultan soplos, ruidos respiratorios presentes de adecuada intensidad sin agregados.
- **ABDOMEN:** Ruidos intestinales presentes, abdomen blando, no doloroso a la palpación, no visceromegalias, no signos de irritación peritoneal.
- **EXTREMIDADES:** Simétricas, eutróficas, sin edemas, llenado capilar 2 segundos.
- **SNC:** Paciente alerta, orientada en las tres esferas, pares craneales, sin déficit, fuerza 5/5 en 4 extremidades, sensibilidad conservada, no signos meníngeos, no focalización aparente

### Paraclínicos:

Hemograma: Leucocitos: 25.000, N: 95%, L: 4%, M: 1%, Hto: 36%, Hb: 12%, Plaquetas: 530.000.

RX de Tórax: Estructuras óseas sin alteraciones, campos pulmonares sin evidencia de procesos de consolidación, no infiltrados, hilios pulmonares normales, silueta cardíaca normal, índice cardiotorácico 0.4.

Parcial de Orina: Densidad: 1035, pH: 5.6, Proteínas: 50 mg, Esterasa Leucocitaria: negativa, Hemoglobina: ++, Nitritos: negativo. Sedimento: Células epiteliales: 2 X campo, Bacterias: +, Hematíes: 250 crenados: 90%, Leucocitos: 4 X campo.

BUN: 25, CREATININA: 4 PCR: 135.

### Evolución:

Se ingresa paciente con diagnóstico de sepsis severa, por evidencia de disfunción renal, con indicación de inicio de terapia antibiótica de amplio espectro en la primera hora previo toma de hemocultivos. Monitorización continua.

Durante su observación continua con evolución tórpida, regular control de temperatura, se interroga nue-

vamente al paciente quien refiere haber usado drogas endovenosas en días previos al inicio de la sintomatología. Se identifica lesiones nodulares de 2 mm eritematosas y dolorosas en plantas de pies y palmas de manos, y esplenomegalia.

Treinta y seis horas posterior a su ingreso, presenta dificultad respiratoria, con evidencia de estertores finos en ambos campos pulmonares, además de soplo diastólico regurgitante III/VI en foco aórtico; se recibe reporte de hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* en los dos aislamientos. Se realiza ecocardiograma con evidencia de vegetación de 8 mm en válvula aórtica, regurgitación severa con hipertensión pulmonar.

Los hallazgos descritos cumplían con los criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa de válvula aórtica asociada a usos de drogas endovenosas. Dados los hallazgos se considera emergencia quirúrgica y se realiza reemplazo valvular en las siguientes 24 hrs. Se instaura

terapia antibiótica dirigida, durante 6 semanas. La paciente continúa con evolución favorable, control de la temperatura, resolución de signos y síntomas de falla cardiaca izquierda.

Analice el caso presentado y responda las siguientes preguntas.

1. ¿Cuál es la definición de sepsis y sepsis severa?
2. Conociendo el cuadro clínicos y su posterior evolución, ¿cuáles son los factores clínicos, que permiten considerar el diagnóstico de endocarditis infecciosa?
3. ¿Cuáles son los criterios modificados de Duke para diagnóstico de Endocarditis Infecciosa y como se define esta entidad según los criterios?
4. ¿Cuál es esquema antibiótico empírico para el tratamiento de endocarditis infecciosa de válvula nativa?

*Respuestas: página 134*

ENTORNO

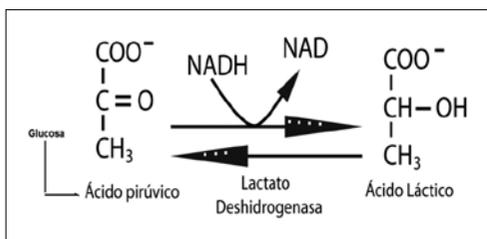
## EL ÁCIDO LÁCTICO COMO BIOMARCADOR EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO, BREVE RESEÑA

ALFREDO URIBE ARDILA PH D.

### Introducción

Dentro de la amplia versatilidad metabólica celular se encuentra una serie de metabolitos intermedios que pueden convertirse en predictores de patología, dentro de ellos encontramos el ácido láctico, un alfa-hidroxiácido (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) producto final de la glicolisis anaerobia que se lleva a cabo en el escenario citoplásmico celular (1).

Metabólicamente, este compuesto procede de la oxidación del piruvato, un proceso llevado a cabo por la enzima lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) que involucra la participación como cofactor de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido en su forma reducida (NADH), en ausencia de oxígeno y con producción de ATP (Ver figura 1), en el último paso de la vía glucolítica (2).



**Figura 1.** Interconversión Piruvato ↔ Lactato a nivel celular.

En condiciones fisiológicas el metabolismo se orienta a la formación de lactato desde piruvato en una relación aproximada de 10:1 (3), siendo este proceso reductor la única vía documentada hasta el momento para la producción de ácido láctico, lo que convierte a este metabolito en un excelente biomarcador para la valoración de los procesos anaeróbicos del metabolismo (4).

La producción de lactato a nivel corporal es de un gran dinamismo, se calcula, una tasa aproximada de 1500 mmol/día que procede fundamentalmente de tejidos como músculo esquelético, cerebro, piel, intestino y glóbulos rojos. Sin embargo, dada la gravedad que conlleva para el equilibrio ácido/base la acumulación de ácido láctico, los eficientes sistemas de aclaramiento dependientes de función hepática, respiratoria o eliminación renal, no permiten valores superiores a 2,2 mmol/L (5).

### La acidosis láctica y los errores innatos del metabolismo, ¿Ser ó no Ser?

La valoración de lactato sanguíneo constituye una excelente herramienta para orientar el ejercicio diagnóstico, fundamentalmente si se trata de indagar la causa de una acidosis metabólica no justificada según el monitoreo de gases arteriales. Ahora, la presencia de un Anión Gap elevado, en ausencia de una causa obvia de acidosis, verbigracia, Insuficiencia renal, cetosis hipergluémica o sepsis, llevará al clínico a solicitar una valoración de ácido láctico, más aún, si la evidencia clínica sugiere un trastorno hereditario del metabolismo (6).

Son muy diversas las circunstancias metabólicas fisiológicas o de enfermedad subyacente, que pueden incrementar los niveles de ácido láctico (Ver tabla 1) (7), desde una hipoxia asociada a un ejercicio físico vigoroso (lo que genera una acidosis láctica leve que revierte al terminar el estímulo), hasta un cuadro acidótico severo y persistente por insuficiencia respiratoria o estados de hipo-perfusión por colapso circulatorio, entre otros (6). Con frecuencia este grado de acidemia láctica puede incluso relacionarse al grado de severidad de la enfermedad en curso o su pronóstico (8,9).

¿Ser o no ser? La acidosis metabólica, acidosis láctica y errores innatos del metabolismo son una combinación de caracteres muy relacionados que requieren un

**Tabla 1. Generalidades sobre Acidosis Láctica.** Se debe considerar en toda valoración de ácido láctico sanguíneo, que la isquemia causada durante la toma de muestra por uso prolongado del torniquete puede afectar los resultados finales del estudio. (Tabla tomada y modificado de SOLANO RAMÍREZ, M. et al., 2004 (7)).

| Clasificación general de la Acidosis Láctica |  |
|--|--|
| <b>Tipo A</b>                                | Asociada a hipo-perfusión y/o hipo-oxigenación tisular   |
| Tipo B                                       | En ausencia de hipo-perfusión e hipo-oxigenación tisular   |
| B1   | Asociada a diferentes enfermedades, como hallazgo secundario (Ej: Sepsis, deshidratación severa, Diabetes, Neoplasias, etc.) |
| B2   | Asociadas a intoxicación por drogas ó tóxicos industriales (Ej: Metanol, etilenglicol).                                      |
| B3   | Asociada a errores Innatos del Metabolismo   |

ejercicio clínico minucioso, donde inicialmente se deben descartar situaciones más comunes que afecten la producción o depuración del metabolito, pero que no debe tomarse a la ligera, dado que en forma primaria o secundaria, este componente es un hallazgo constante en diversos trastornos metabólicos.

Un marcado incremento de ácido láctico a nivel sanguíneo, es entonces una señal de alerta que orienta a enfermedad metabólica, sea que la ruta implicada este directa o indirectamente relacionada con él. En forma general se han documentado desordenes que en forma específica, manifiestan una acidosis láctica episódica o persistente, entre las que se cuentan los defectos en la síntesis de glucógeno, alteraciones en la gluconeogénesis, trastornos en el metabolismo del piruvato, acidemias orgánicas y defectos en la cadena respiratoria, entre otros (10,11). (Ver tabla 2).

Sin embargo, el ejercicio de establecer un diagnóstico diferencial en esta condición, puede ofrecer escenarios clínicos muy complejos, dada la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad metabólica, aunado a una situación particular y es que, con frecuencia, se requiere un factor desencadenante que ocasione lactoacidosis. De ahí que sea más recomendable, realizar las valoraciones en epicrisis o recurrir a pruebas funcionales, tales como la sobrecarga oral o intravenosa de glucosa, la prueba bajo isquemia muscular o prueba bajo ayuno (15-17).

## Conclusiones

La valoración del ácido láctico sanguíneo reviste una gran importancia en el seguimiento de la acidosis metabólica, de tal forma, que en la nueva generación de equipos que valoran los gases arteriales, incluyen el monitoreo de este metabolito en forma simultánea.

Sin embargo, es conveniente recordar que en los procesos de orientación diagnóstica, existe una amplia gama de situaciones que puede afectar el metabolito, que siendo, un intermediario del metabolismo anaeróbico puede ser afectado notablemente por situaciones clínicas que conlleven hipoxia, tales como edema pulmonar, anemia marcada, reducción de irrigación a tejidos, entre otros (18) (Ver Figura 2).

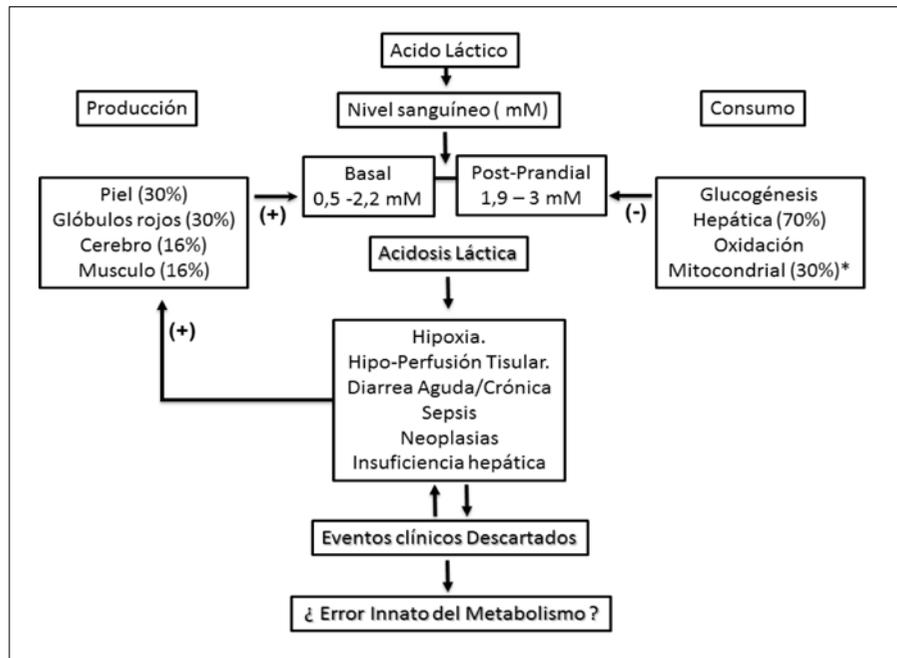
Ahora, queda entonces la orientación a las causas de acidosis láctica congénita donde es necesario acompañar la valoración de lactato de otros paraclínicos como glucosa, cuerpos cetónicos y amonio, cuyos resultados puede mostrar la evidencia de una enfermedad metabólica subyacente.

Finalmente, la acidosis láctica independiente del evento causal, ha tomado relevancia como un elemento de pronóstico, dado que se ha documentado ampliamente como un marcador muy útil para el seguimiento de pacientes en estado crítico, a tal punto que valores persistentes superiores a 4 mmol/L requieren de medidas más agresivas de tratamiento (4,19).

**Tabla 2. Acidosis Láctica y Errores Innatos del Metabolismo (12-14).** Se describe las principales alteraciones metabólicas que comúnmente suelen manifestar hiperlactacidemia. Tomado y modificado de Sanjurjo P. y Aldamiz-Echevarria L., Modulo 1: Curso de formación en enfermedades Raras Metabólicas, 2009.

| Elevación del Lactato |  |                           |  |
|-----------------------|--|---------------------------|--|
| Factor desencadenante | Signos clínicos  | Estado ReDox              | Enfoque Diagnóstico.                               |
| Post-Ingesta          | Hepatomegalia, hipoglucemia, cetosis                   |                           | Glucogenosis III, Def. Glicógeno sintetasa         |
|                       | Signos neurológicos                                    | L/P * normal, sin cetosis | Def. Piruvato deshidrogenasa                       |
|                       |  | L/P alto, cetosis         | Piruvato carboxilasa MCD, cadena respiratoria      |
|                       |  | L/P alto, sin cetosis     | Def. cadena respiratoria, defectos ciclo de krebs  |
| En ayuno              | Hepatomegalia, hipoglucemia en ayuno                   | L/P normal                | Glucogenosis I, Def Fructosa difosfatasa, Def. FOX |
| Persistente           | Moderada hiperlactacidemia, ataques de cetoacidosis    |                           | Acidurias orgánicas (MMA, PA, IVA..)               |
|                       | Hiperamonemia  |                           | Defectos del ciclo de la urea                      |
|                       | Hipoglucemia, hepatomegalia                            |                           | Glucogenosis I, Def Fructosa difosfatasa, Def. FOX |
|                       | Signos neurológicos                                    |                           | Acidemia láctica                                   |
|                       | Retraso intrauterino, fallo hepático en época neonatal | L/P alto                  | Hemosiderosis Def. FOX, Necrosis hepática          |

**L/P:** Relación Lactato/Piruvato, Valor de Referencia:  $\leq 25$  **Def:** deficiencia, **MCD:** Deficiencia Múltiple de Carboxilasas, **FOX:** Fosforilacion Oxidativa, **MMA:** Acidemia Metilmalonica, **PA:** Acidemia Propionica, **IVA:** Acidemia Isovalerica



**Figura 2. Acidosis Láctica.** El diagrama describe en forma general la dinámica metabólica del ácido láctico y las principales circunstancias que alteran sus niveles sanguíneos. Tomado y modificado de Sanjurjo P y Aldamiz-Echevarria L., Modulo 1: Curso de formación en enfermedades Raras Metabólicas., 2009.

## Referencias

- Gladden, L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.* 2004; 558, 5-30.
- Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate—a signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol.* 2005;208:4561-75.
- Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest.* 1958;37(2):244-54.
- Vernon, Christopher, and Jennifer L. LeTourneau. "Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis." *Critical care clinics.* 2010;26: 255-283.
- Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(4):315-21.
- Narins RG, Rudnick MR, Bastl CP. The kidney in health and disease: XVIII: lactic acidosis and the elevated anion gap (II). *Hosp Pract.* 1980;15(6):91-8.
- Solano Ramírez, M. et al. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An. Med. Interna.* 2004;.21(6): 38-40.
- McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg.* 2001; 182(5):481-5.
- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* 2003;185(5):485-91.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 3rd ed. McGraw-Hill; 1995.
- Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J, et al. Deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial y del metabolismo del piruvato en pacientes pediátricos: evaluación de las pruebas bioquímicas de selección. *Rev. Neurol.* 1998; 26: 38-42.
- Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(5):564-571.
- García Silva MT, Bonnefont JP, Rotig A et al. Las enfermedades de la cadena respiratoria en la infancia. Presentación clínica y diagnóstico. *An Esp Pediatr.* 1989; 31:421-430.
- Piñeros M., Solano M., Uribe A. Identificación de enfermedades por errores innatos del metabolismo en la práctica clínica. *Sociedad Colombiana de Pediatría. PRECOP.* 2011;10(1): 26-34.
- Ching-Shiang C, Suk-Chun M, Wen Jye Shian, Chao Huei Chen. Oral glucose lactate stimulation test in mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol.* 1992; 8:445-9.
- Dengler R, Wohlfarth K, Zierz S, Jobges M, Schubert M. Muscle fatigue, lactate and pyruvate in mitochondrial myopathy with progressive external ophthalmoplegia. *Muscle and Nerve.* 1996;19:456-62.
- Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Coude M, Paterneau-Jouas M, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo and hiper ketotic states. *Eur J Pediatr.* 1990; 150:80-5.
- Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarria L. Módulos: Curso de formación en enfermedades Raras Metabólicas. *Sociedad Española de errores innatos del Metabolismo.* 2009.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.

## PREMIO NOBEL AL TRANSPORTE DE MOLÉCULAS

Laura Alejandra Roa Culma

El premio nobel de Fisiología y Medicina en 2013 fue el galardón que recibieron los científicos James E. Rothman, Randy W. Schekman y Thomas C. Südhof, gracias al descubrimiento de la regulación de la maquinaria de tráfico de vesículas, mecanismo de transporte intracelular esencial para el normal funcionamiento de la célula. Este adelanto científico permite dilucidar el avanzado nivel de organización celular al generar un sistema especializado para el transporte molecular dentro y fuera de la misma. A pesar del conocimiento previo acerca del empaquetamiento de moléculas intracelulares en vesículas, aún se desconocía su mecanismo de regulación (1).

El sistema de transporte de moléculas ha sido objeto de investigación desde hace varias décadas; en los años 60 George Palade y colaboradores estudiaron el destino de proteínas recién sintetizadas y la ruta que estas tomaban mediante la inclusión en vesículas que finalmente se fusionaban con la membrana celular (2). Posteriormente, en 1999 Günter Blobel realizó aportes sobre la participación de señales intrínsecas de las proteínas en su transporte específico celular (3). Finalmente, gracias al trabajo conjunto de los Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2013, se comprendió de forma precisa el funcionamiento del sistema de transporte celular.

Randy W. Schekman, biólogo celular e investigador científico estadounidense, adelantó sus estudios en biología en la Universidad de California y un doctorado en la Universidad de Stanford, es actual investigador del Howard Hughes Medical Institute. Su principal contribución se basó en el descubrimiento de genes requeridos para el tráfico de vesículas. Desde los años 70 comenzó sus estudios en esta línea de investigación apoyado en el conocimiento genético. Utilizando la levadura como modelo biológico encontró células con una maquinaria de transporte defectuoso y siguiendo el estudio descubrió que dichos defectos procedían de errores genéticos. Con la identificación de estos genes mutados logró dilucidar las bases genéticas que controlan los diferentes procesos en el sistema de transporte celular (4).

James Rothman, biomédico e investigador científico estadounidense, realizó sus estudios en la Universidad de Yale, doctorado en Bioquímica en la Universidad de Harvard y posdoctorado en el Instituto Tec-

nológico de Massachusetts. Con sus investigaciones logró dilucidar cómo funciona el acoplamiento y fusión de las vesículas de transporte con las membranas diana, gracias a un complejo proteico que actúa como señalizador (5,6).

Thomas C. Südhof, biólogo y neurólogo, de la Universidad de Göttingen, Alemania, e investigador científico del Howard Hughes Medical Institute, inició en la década de los 80 sus investigaciones en neuronas presinápticas, permitiéndole identificar la maquinaria molecular que detecta los iones de  $Ca^{+2}$  y desencadena la fusión de vesículas. Dicho estudio permitió la comprensión del proceso de liberación de moléculas dentro y fuera de la célula con alto grado de precisión (7).

Gracias a estas investigaciones se conoce actualmente el mecanismo y factor por el cual las células pueden fusionarse con determinadas membranas y con esto culminar un proceso biológico fundamental para la formación de orgánulos, absorción de nutrientes y secreción de hormonas y neurotransmisores (8).

### Referencias

1. El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2013 – Información Avanzada. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2013/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/)
2. Sabatini D. George E. Palade: charting the secretory pathway. *Trends Cell Biol.* 1999;9:413-417.
3. Blobel G. Unidirectional and bidirectional protein traffic across membranes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 1995;60:7.
4. Schekman Randy W. – biográfico. Nobelprize.org. 15 de agosto 2014. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2013/schekman-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/schekman-lecture.html)
5. Rothman J. Lasker Basic Medical Research Award. The machinery and principles of vesicle transport in the cell. *Nature Med.* 2002;8:1059-1062.
6. Research in the Rothman Lab. Yale School of Medicine. <http://medicine.yale.edu/lab/rothman/research/index.aspx>
7. Thomas Südhof. hhmi.org. 15 de agosto de 2014. <http://www.hhmi.org/scientists/thomas-c-sudhof>.
8. HHMI Howard Hughes Medical Institute. hhmi.org. 15 de mayo de 2014. <http://www.hhmi.org/research/intracellular-transport-proteins>

## RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO

1. ¿Cuál es la definición de SEPSIS Y SEPSIS SEVERA?

SEPSIS es definida como la presencia (probable o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (ver criterios en: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012).

SEPSIS SEVERA: Corresponde a la presencia de SEPSIS más la presencia de disfunción orgánica o hipoperfusión.

2. Conociendo el cuadro clínico y su posterior evolución, ¿cuáles son los factores clínicos, que permiten considerar el diagnóstico de endocarditis infecciosa?

- La presencia de fiebre de más de 5 días sin etiología establecida.
- La evidencia de un soplo nuevo, acompañado signos de disfunción valvular aguda.
- La evidencia de fenómenos inmunológicos: Glomerulonefritis, Nódulos de Osler.
- Antecedente de uso de drogas endovenosas.

3. ¿Cuáles son los criterios de modificados de Duke para diagnóstico de Endocarditis Infecciosa y cómo se define esta entidad según los criterios?

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: 2 Criterios Mayores ó 1 criterio mayor y 3 menores a 5 criterios menores.

DIAGNÓSTICO POSIBLE: 1 Criterio Mayor y 1 criterio menor ó 3 criterios menores.

DIAGNÓSTICO IMPROBABLE O RECHAZADO:

- Diagnóstico alternativo FIRME que pueda explicar los hallazgos y sintomatología.
- Resolución del síndrome de Endocarditis Infecciosa con la terapia con antibióticos durante 4 días o menos.

- No hay evidencia patológica de Endocarditis Infecciosa en la cirugía o autopsia.
- No cumple con los criterios para un posible Endocarditis Infecciosa.

4. ¿Cuál es esquema antibiótico empírico para el tratamiento de endocarditis infecciosa de Válvula Nativa?

| Antibiótico                       | Dosificación y vía                       | Duración (semanas) | Nivel de evidencia |
|-----------------------------------|--|--------------------|--------------------|
| <b>Válvulas nativas</b>           |  |                    |                    |
| Ampicilina-sulbactam              | 12 g/día i.v. en 4 dosis                 | 4-6                | IIb C              |
| Amoxicilina-ácido clavulánico con | 12 g/día I.V. en 4 dosis                 | 4-6                | lib C              |
| Gentamicina <sup>a</sup>          | 3 mcilkeildía i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis | 4-6                |                    |
| Vancomicina <sup>b</sup> con      | 30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis             | 4-6                | IIb C              |
| Gentamicina <sup>a</sup> con      | 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis   | 4-6                |                    |
| Ciprofloxacino                    | 1.000 mg/día por vía oral en 2 dosis     | 4-6                |                    |
|                                   | u 800 mg/día. i_v_ en 2 dosis            |                    |                    |

Tomado de: Habib G et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). Rev Esp Cardiol. 2009; 62(12):1465.e1-.e54.

## Referencias

1. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:580-637.
2. Tomado de: Habib G, et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1465.e1-.e54
3. Tomado de: Habib G, et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1465.e1-.e54

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

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

“ \_\_\_\_\_ ”

Nosotros identificados como aparece al lado de nuestro respectivo nombre:

| Nombre | Documento de identidad | Código | Correo electrónico |
|--------|------------------------|--------|--------------------|
|        |                        |        |                    |
|        |                        |        |                    |
|        |                        |        |                    |
|        |                        |        |                    |
|        |                        |        |                    |

Certificamos que el trabajo que presentamos a SEMILLEROS *Med* para su revisión y concurso de publicación, es LEGÍTIMO EN SU TOTALIDAD, NO ES PLAGIO EN NINGUNA DE SUS FORMAS (imágenes usadas sin previa autorización, copy/paste, robo de ideas, etc.), QUE LAS REFERENCIAS CITADAS EN EL DOCUMENTO SON REALES, QUE NO HA SIDO PUBLICADO EN OTRA REVISTA Y **QUE FUE REALIZADO Y REVISADO BAJO LA ASESORIA DE EL (LA) DR. (DRA)** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ QUIEN TIENE PLENO CONOCIMIENTO DEL MISMO Y ACEPTAN SU CALIDAD DE AUTOR.

Marque con una ( X ) si el artículo es:

Artículo Original       Artículo de Revisión       Reporte de Caso

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

\_\_\_\_\_  
Nombre  
Número de Celular



**UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA**  
La U para todos



## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Aprobación Decreto ICFES 1459 de agosto 12 de 1986

### PROGRAMA DE PREGRADO

#### **I SEMESTRE**

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

#### **II SEMESTRE**

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

#### **III SEMESTRE**

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

#### **IV SEMESTRE**

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

#### **V SEMESTRE**

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

#### **VI SEMESTRE**

- ADULTO I
- PROFUNDIZACIÓN I

#### **VII SEMESTRE**

- ADULTO II
- PROFUNDIZACIÓN II

#### **VIII SEMESTRE**

- NIÑEZ INFANCIA Y ADOLESCENCIA
- PROFUNDIZACIÓN III

#### **IX SEMESTRE**

- SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA
- PROFUNDIZACIÓN IV

#### **X SEMESTRE**

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

#### **XI SEMESTRE**

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

#### **XII SEMESTRE**

- ROTACIONES CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS E INTERNADO

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

Transversal 3ª No. 49 - 00 Bogotá, D.C., COLOMBIA  
[www.umng.edu.co](http://www.umng.edu.co)  
[division.admisiones@unimilitar.edu.co](mailto:division.admisiones@unimilitar.edu.co)  
Teléfonos 6500000 Exts. 1132 - 1133 - 1134 - 1135