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 MILTAR I

II SEMESTRE
-BIOMÉDICA II
-MORFOLOGÍA II
-MEDICINA SOCIAL II
-HUMANIDADES I
-ÉTICA Y BIOÉTICA II
-INSTRUCCIÓN MILTAR 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
division.admisiones@unimilitar.edu.co
Teléfonos 6500000 Exts. 1132 - 1133 - 1134 - 1135

Revista Semilleros Med - Volumen 9 - No. 1 - Agosto de 2015

Volumen 9 - No. 1 - Agosto de 2015

ISSN: 1909 - 9061

SEMILLEROS Med

Universidad Militar Nueva Granada

Revista Semilleros Med - Volumen 9 - No. 1 - Agosto de 2015

SEMILLEROS Med

Revista de la Facultad de Medicina
Universidad Militar Nueva Granada

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

COORDINADORA DE EDICIÓN
Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Docente Ciencias Básicas Médicas

EDITOR
Hebert James Bernal Castro
Estudiante de XI Semestre

COEDITORES
Laura Alejandra Roa Culma
Estudiante de IV Semestre

Daniel Sebastián Contento Meléndez
Estudiante de VIII Semestre

COMITÉ EDITORIAL
Ranniery Acuña Cordero, MD, MSc.
Editor Revista Med
Wilson Bautista Molano MD, PhD (c).
Coeditor Revista Med
Te. Carlos David Daza Cárdenas, MSc (c).
Coordinador Revista Med
Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Coordinadora de Edición Semilleros Med

GRUPO COLABORADOR DE EDICIÓN ESTUDIANTES
Hebert James Bernal Castro
Laura Alejandra Roa Culma
Daniel Sebastián Contento Meléndez
Andrés Yesid Bonilla Salcedo
Carlos Andrés Castro Galvis
Sandra Jimena Bernal Salazar
Silvia Marcela Cifuentes Arenas
William Yesid Jiménez Albarracín
Gineth Alejandra Mendieta Pinilla
Perla Cristina Salgado Riaño

COMITÉ CIENTÍFICO
Iván A. Méndez Rodríguez MSc.
Vicedecano Facultad de Medicina
Ninfa Marlén Chávez Torres MD.
Docente Clínicas Médicas
Alfredo Uribe Ardila, PhD.
Docente Ciencias Básicas Médicas
Diana P. Pachón Barinas, MSc
Docente Ciencias Básicas Médicas
Sandra Rodríguez Martín, PhD.
Docente Ciencias Básicas Médicas
Clara Benavides MD.
Docente Medicina Social
Paul Rainer Gis, MD.
Egresado Facultad de Medicina
Mayerli B. Rodríguez Martínez, MD.
Egresada Facultad de Medicina
Omar Javier Calixto MD.
Egresado Facultad de Medicina

DIRECTIVOS DE LA UNIVERSIDAD
BG. (RA) Hugo Rodríguez Duran
Rector
MG. (RA) Jairo Alfonso Aponte Prieto
Vicerrector General
CN. (RA) Rafael Antonio Tovar Mondragón
Vicerrector Administrativo
Dra. Martha Lucía Bahamón Jara
Vicerrectora Académica
Fernando Cantor Rincón
Vicerrector de Investigaciones
Co. MD. (RA) Jorge Enrique Luque Suarez
Decano Facultad de Medicina

PRODUCCIÓN EDITORIAL

Editores Naxos Cultura y Tecnología
www. naxoseditores.com

Reconocimiento "AD HONOREM"

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

Beatriz Pescador Vargas MSc.

Dirección de Correspondencia: Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada
Transversal 3 N 49-00 Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: 640 9420 Ext.: 2046
e-mail: beatriz.pescador@unimilitar.edu.co

CONTENIDO

Volumen 09 · No. 1 · Agosto de 2015

EDITORIAL
Beatriz Pescador Vargas MSc. 4

GUÍA PARA LOS AUTORES 6

ARTÍCULOS ORIGINALES

1. MICROORGANISMOS PRESENTES EN TELÉFONOS MÓVILES DE ESTUDIANTES Y RESIDENTES DE UNA FACULTAD DE MEDICINA
María Alejandra Medina, Andrea Carolina Cardona, Fredda Raquel Gutiérrez, Sandra Viviana Pulido, Héctor Manuel Orjuela, Iván Alberto Méndez.....12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

1. MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I: SÍNDROME DE HURLER
Natalia Monroy Garzón, Fabio Andrés Rosas Martínez, Santiago Uribe Díaz, Julián Andrés Pedroza Vargas, Angélica Saavedra Bernal, Alfredo Uribe Ardila 18

2. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA PATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: UNA REVISIÓN
Laura Judith Urbina Riveros, Diana Patricia Pachon Barinas 24

3. MANEJO DE VIA AREA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANOMALÍAS CRANEOFACIALES CONGÉNITAS
Sebastián Herrera, Tatiana Muñoz, Miguel Prada 39

4. CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS C: SU PRESENTACIÓN Y ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA
Diana A. Yasnó A., Andrés Bonilla S, Sandra Rodríguez Martín 49

5. NUEVOS MÉTODOS FÍSICO - MATEMÁTICOS DE AYUDA DIAGNÓSTICA APLICADOS A LA CARDIOLOGÍA: PREDICCIONES DE APLICACIÓN CLÍNICA
Laura Méndez, Alejandro Velasco, Laura Valero, Hebert Bernal, Natalia Hoyos, Javier Rodríguez, Signed Prieto, Catalina Correa, Darío Domínguez, Martha Melo 57

6. LINFEDEMA CRÓNICO
Jorge Luciano Villán, Juan D Cano Sierra, María Paula Patarroyo, Andrés Camilo Garay, Julián Alberto Bernal, Zuli Carrero G, Lukas Ríos 65

7. ENFERMEDAD DE MINKOWSKI-CHAUFFARD
Diana A. Yasnó A., Martha L. Torres L., María C. Sánchez C., María C. Niebles R., Sandra L. Rodríguez M. 76

8. ACETAZOLAMIDA COMO TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL MAL AGUDO DE MONTAÑA
Diego Alejandro Vargas, Cindy Katherine Velasco, Daniela Suárez, Sammy Daniela Robayo, Daniel Camilo Soto, Mauricio Simmonds, Ninfa Marlen Chaves 84

9. CONSIDERACIONES DEL MANEJO DEL DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO
Nataly Rojas, Elizabeth Contreras, María Esperanza Avella Vargas.....90

10. ABORDAJE DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD
Andrés Bonilla S, Isaac Guzmán L.....101

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

1. DERECHO INTERNACIONAL HUMANITARIO EN LA MISIÓN MÉDICA
Laura Alejandra Roa, Beatriz Pescador Vargas.....108

PACIENTE IMAGINARIO
Omar Javier Calixto MD.....118

ENTORNO

I. HIPERCETOSIS E HIPOCETOSIS EN LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO
Alfredo Uribe Ardila.....120

II. PREMIO NOBEL. GPS INTERNO.
Laura Alejandra Roa Culma 124

III. RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO
Omar Javier Calixto MD. 126

IV. EL SIGNIFICADO DE LA BATA BLANCA
Hebert James Bernal Castro 127

V. TROPAS DE SONRISAS DE LA UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
Jorge Luciano Villán 128

VI. EVENTOS ACADÉMICOS
Gineth Alejandra Mendieta, William Yesid Jiménez Albarracín 130

FORMATO DE REGISTRO DE ARTÍCULOS 132

EDITORIAL

HUMANISMO-FILOSÓFICO EN MEDICINA

Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Docente Biomédica. Facultad de Medicina – Universidad Militar Nueva Granada

"Dime que tan humano eres y te diré que calidad de profesional serás".

Desde la aparición del hombre en el planeta, surgió la necesidad de mantener su especie; para ello, a través de generaciones, ha acumulado conocimientos, habilidades, costumbres y prácticas que ha transmitido de generación a generación; elementos que hoy se concretan en algunas disciplinas científicas como la Medicina, responsabilizada junto a otras, del cuidado de la salud humana. Es así como es necesaria la vinculación de ésta con el pensamiento humanista-filosófico, pues la calidad en la formación de este profesional no depende exclusivamente de los conocimientos, habilidades intelectuales y hábitos profesionales contemplados en el currículo universitario, sino también de sus motivaciones, de sus intereses personales y colectivos, así como del sistema de valores que regulan su ética profesional, pues no se puede desligar la buena praxis; del cuidar de los valores humanistas, a partir de una propuesta filosófica. El Siglo XXI está sumergido en una crisis silenciosa; que requiere de un análisis en medio del humanismo-filosófico y en tiempos de globalización es pertinente avanzar por el camino de la reflexión.

El desarrollo científico, para los profesionales en Medicina ha posibilitado obtener niveles superiores de competencia y desempeño, que se deben reflejan en el enfoque humanista de la profesión, al abordar los problemas de salud y la satisfacción de necesidades humanas como eje central de su ejercicio profesional; influenciado además, por concepciones filosóficas que se materializan en el conocimiento y actuar profesional. Las humanidades se constituyen en la piedra angular del estudiante universitario y en una herramienta para el profesional íntegro a fin de que éste pueda ubicarse en el contexto de una sociedad contemporánea más justa, caracterizado por su espíritu crítico, analítico, argumentativo, propositivo y le cumpla a la sociedad en su transformación, a una más humana.

Cada persona conforma su propio sistema de valores, en dependencia del nivel de conciencia, de los intereses particulares del sujeto dado con los intereses generales de la sociedad en su conjunto, pero también en dependencia de las influencias educativas y culturales que ese sujeto recibe y de las normas y principios que prevalecen en la sociedad en que viven. La universidad: tiene como misión la transformación y desarrollo de la sociedad colombiana, mediante la formación integral del ser humano, en la que los valores éticos, los valores de la cultura y las bondades de la ciencia y la técnica, sean los pilares de su proyección.

La función social de la medicina comprende el procurar el bienestar de la comunidad, el abordar el cuidado de la salud en general para conservar la integridad física humana, el velar por el entorno que rodea al hombre, el prevenir las enfermedades o afrontarlas para vencerlas o disminuir el dolor y en fin, el tratar de mejorar y prolongar los patrones de vida digna. Los valores más importantes del ser humano son la vida y la salud; los actos médicos están orientados a cuidar la salud con la máxima meta de preservar la vida, siempre dentro del más alto concepto de calidad y dignidad. Es así como se requiere un pensamiento que incluya una propuesta con un enfoque sistémico a los componentes: seres humanos, medio ambiente, salud, personal sanitario. Con el propósito de mantener un equilibrio los estudiantes deben llegar a convicciones más profundas de la vida, su dignidad como ser humano y su papel en la Sociedad, sin olvidar la esencia del ser en sí mismo.

El pensamiento humanista-filosófico de la Universidad Militar Nueva Granada establece las concepciones e ideales que sustentan las acciones de la comunidad educativa neogranadina en el cumplimiento de su función educativa y pedagógica; igualmente contempla los principios, códigos éticos y valores institucionales, que plantean un derrotero en el trabajo cotidiano y dan un horizonte de sentido al quehacer diario en el interior de la Universidad.

EDITOR'S NOTE

PHYLOSOPHICAL - HUMANISM IN MEDICAL EDUCATION

Beatriz Pescador Vargas, MSc.
Biomedical teacher. School of Medicine – Universidad Militar Nueva Granada

"Tell me how human you are and I'll tell you that as a professional you'll be".

Since the appearance of man on the planet, it came the need to maintain their species; for this, through generations, he has accumulated knowledge, skills, customs and practices that has been passed from generation to generation; elements that today are realized in some scientific disciplines like medicine, blamed along with others, care of human health. Thus, linking it with the humanistic and philosophical thought is necessary because the quality of training of these professionals does not depend exclusively on knowledge, intellectual skills and professional habits in the university curriculum, but also their motivations, personal and collective, as well as the system of values governing their professional conduct interests, because you can not separate the good practice; the care of humanist values, from a philosophical proposal. The XXI century is immersed in a silent crisis; which it requires an analysis of humanism amid philosophical and in times of globalization is relevant advance along the road of reflection.

Scientific development for professionals of Medicine has enabled obtaining higher levels of competence and performance, which should be reflected in the humanistic approach to the profession, in addressing health problems and the satisfaction of human needs as the core of his practice ; also influenced by philosophical conceptions that are embodied in knowledge and act professional. The humanities are the cornerstone of a university student and a professional tool for the full so that it can be placed in the context of a fairer contemporary society, characterized by its critical, analytical, argumentative, purposing spirit and fulfill society in its transformation to a more human.

Each person makes up their own system of values, depending on the level of consciousness, of particular interest given the subject with the general interests of society as a whole, but also depending on the educational and cultural influences that subject receives and norms and standards prevailing in the society in which they live. University: their mission is the transformation and development of the Colombian society through the formation of the human being, in which ethical values, cultural values and the benefits of science and technology, are the pillars of its projection.

The social function of medicine comprising seek the welfare of the community, addressing health care in general to preserve the human physical integrity, ensure the environment surrounding the man, prevent illness or address them to overcome them or reduce pain and finally, trying to improve and extend dignified life patterns. The most important values are human life and health; medical procedures are aimed at health care with the ultimate goal of preserving life, always within the highest concept of quality and dignity. Thus a thought to include a proposal with a systemic approach to the components required: human beings, environment, health, healthcare staff. In order to maintain a balance students must reach deeper beliefs of life, their dignity as human beings and their role in society, without forgetting the essence of being itself.

The humanist-philosophical thought of the Universidad Militar Nueva Granada established the concepts and ideals that underpin the actions of the neogranadina educational community in fulfilling their educational and pedagogical function; also refers to the principles, ethical codes and institutional values, which pose a course in daily work and give a horizon of meaning to daily activities within the University.

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.

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

Normas de la Revista para la Publicación

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

Junto con el artículo es necesario adjuntar los 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 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.

1. Tipos de Artículos

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

1.1. Artículo de Investigación Científica y Tecnológica: Documento que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación experimental, clínica,

epidemiológica o sociohumanística. La estructura utilizada generalmente contiene cuatro partes importantes: Introducción, metodología, resultados y discusión, incluyendo en estas últimas las conclusiones.

1.2. Artículo de Revisión: Documento resultado de una investigación 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.

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

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

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

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

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

2. Requisitos para el Envío de Manuscritos

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

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

3. Contenido Estructural del Artículo

3.1. 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. El nombre de cada uno de los autores con superíndice (andalus 10), cursiva, con negrilla y todo en mayúscula.

b) En pie de página escribir (Arial 10):

- Título profesional y posición académica
- Afiliación institucional
- Nombre de la sección, departamento, servicio e institución a la que se le debe dar el crédito del trabajo.
- Dirección electrónica del autor para la correspondencia Ciudad de origen

3.2. Resumen y Palabras Claves

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

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

Título en inglés, todo en mayúscula, el respectivo abstract y keywords. **Los subtítulos** en minúscula y negrilla, Arial 12: (en artículo original).

3.3. Introducción

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

3.4. Materiales y Métodos

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

3.5. Resultados

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

3.6. Discusión y Conclusiones

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

3.7. Agradecimientos y/o financiación

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

3.8. Referencias

Las referencias constituyen una sección destacada en un trabajo científico. La selección cuidadosa de documentos relevantes, es un elemento que da solidez a la exposición teórica del texto y constituye una importante fuente de información para el lector. El mínimo número de referencias bibliográficas debe ser de 20, de los cuales el 80% ha de corresponder artículos científicas, 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 (sin dejar espacios y de igual tamaño que el texto). Cuando hay más de una cita con numeración consecutiva, se coloca la primera y la última separadas por un guion (ej. 1-10, en caso que las citas vayan de la 1 a la 10).

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

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.

4. Esquema para las Referencias

4.1. Artículos de Revistas

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

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

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

(De acuerdo con las Normas Vancouver esta sección debe ir sin espacios, de la siguiente forma: 2008;2(1):271-89.)

4.2. Libros y Monografías

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

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

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

4.3. Capítulo de Libro

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

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

4.4. Organización como Autor

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

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

4.5. Actas de Congresos

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

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

4.6. Monografía en Internet

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

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

Tasman W, Jaeger E editor. Duane´s Ophthalmology en CD-ROM User Guide.monografía en CD-ROM. Versión 2.o. London; Hagenstown: Lipppincott´Raven; 2015.

4.7. Sede Web o Página de Principal de Inicio de un Sitio Web

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

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

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

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

Título de la página [Sede Web]. Lugar de publica-

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

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

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

4.9. Base de Datos en Internet

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

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

Who's Certified [base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. [Acceso 19 de diciembre 2005].

Disponible en: http://www.abms.org/newsearch.asp

4.10. Ilustraciones (Figuras)

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

Las gráficas elaboradas en PowerPoint o Word son de baja resolución, por lo tanto, no se deben incluir este tipo de imágenes en formato electrónico.

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

La fuente preferida para las gráficas es Helvética. Si sus archivos son de Macintosh, debe convertirlos a uno de los formatos mencionados. Se requiere una lista completa de los archivos enviados, que incluya los programas cuyo formato se utilizó.

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

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

Ejemplo:

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

4.11. 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 en su parte superior. Las explicaciones precisas se podrán en notas a pie de página, no en la cabecera de la tabla. Para las notas al pie, utilice asteriscos y estos deben ir debajo de la leyenda. Tablas: Arial 10, cursiva. Especificar el título y leyenda.

Ejemplo:

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

5.12. Consideraciones generales

Los nombres científicos deben ir en cursiva, por ejemplo:

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

Abreviaturas y siglas

Se escriben en paréntesis la primera vez junto con el significado completo y en el idioma original. Evite el uso y creación de siglas que no sean universalmente reconocidas.

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

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

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

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

MICROORGANISMOS PRESENTES EN TELÉFONOS MÓVILES DE ESTUDIANTES Y RESIDENTES DE UNA FACULTAD DE MEDICINA

María Alejandra Medina[*1], *Andrea Carolina Cardona*[1], *Fredda Raquel Gutiérrez*[1], *Sandra Viviana Pulido*[1], *Héctor Manuel Orjuela*[1], *Iván Alberto Méndez*[2]

Resumen

Introducción: Con el paso de los años, la llegada de las comunicaciones al mundo moderno y la información online, ha traído consigo el uso necesario de teléfonos celulares. Para el personal de la salud se ha convertido en una herramienta de trabajo incluso durante el contacto con el paciente. Este estudio pretende identificar microorganismos presentes en los teléfonos móviles de los estudiantes de pregrado y postgrado de una facultad de medicina.

Materiales y métodos: Se recolectaron muestras a partir de 23 teléfonos celulares de alumnos de una Facultad de Medicina (10 estudiantes de ciencias básicas, 10 estudiantes en entrenamiento clínico y 3 residentes de cirugía oral y maxilofacial). Se cultivaron en Agar sangre y McConkey y se biotipificaron las colonias mediante pruebas bioquímicas o sistemas comerciales.

Resultados: Los hallazgos aquí presentados evidencian un frecuencia significativa de bacterias patógenas en las fuentes de aislamiento, siendo las más prevalentes en todos los grupos el *Staphylococcus* coagulasa negativo, en estudiantes de rotaciones clínicas se aisló *Staphylococcus aureus*, igualmente se identificaron *E. coli y Acinetobacter* solo en dos celulares de estudiantes en rotaciones clínicas y tres Bacilos gram positivos en estudiantes de básicas (1) y rotaciones clínicas (2).

Conclusiones: Se pudo constatar que los teléfonos celulares son vehículos de microorganismos provenientes de la microbiota normal de piel y de otros patógenos reconocidos que pueden llegar a causar infección cruzada a los que tengan contacto con el dispositivo o las manos del tenedor del equipo. En comparación con los estudiantes en formación de ciencias básicas, la frecuencia de microorganismos en los teléfonos celulares es mayor en los estudiantes en rotaciones clínicas. Estrategias para limpieza de los celulares debe ser una medida igualmente necesaria a la limpieza del equipo médico, lo anterior, podría redundar en el control de la transmisión de microorganismos en comunidad y en el entorno hospitalario.

Palabras Claves: Microbiología, Ocupación en Salud, Transmisión.

[1] Estudiantes de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[2] MSc. Docente Infecciosas. Grupo epidemiologia y Salud Colectiva. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: María Alejandra Medina U0401411@unimilitar.edu.co Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

MICROORGANISMS PRESENT IN STUDENTS AND RESIDENT'S MOBILE PHONES OF A MEDICAL SCHOOL

Abstract

Introduction: Over the years, the advent of modern communications to the world and the online information has brought the necessary use of cell phones. For personal health, has become a working tool even during patient contact. This study aims to identify microorganisms on mobile phones of undergraduate and postgraduate medical school students.

Materials and methods: Samples were collected from 23 cell phones of students from a medical school (10 students of basic sciences, 10 students in clinical training and 3 residents in oral and maxillofacial surgery). Samples were cultured on blood agar and colonies McConkey. They were biotyped using biochemical or commercial systems.

Results: The findings presented here show a significant frequency of pathogenic bacteria in the sources of isolation. The most prevalent in all groups coagulase negative *Staphylococcus* in clinical rotations students *Staphylococcus aureu*s was isolated, also *E. coli* and *Acinetobacter* were identified only in two cell of students in clinical rotations and three gram positive bacilli in students from basic (1) and clinical rotations (2).

Conclusions: It was found that cell phones are vehicles of microorganism from the normal microbiota of skin and other recognized pathogens that can cause cross-infection reach those who have contact with the device holder or the device owner's hands. Compared with students in basic science training, frequency of microorganisms on cell phones is higher in students in clinical rotations. Strategies for cleaning the cell must be equally necessary as the cleaning of medical equipment, above, could result in the control of the transmission of microorganisms in community and hospital settings.

Keywords: Microbiology, Occupation Health, Transmission.

Introducción

Entre los eventos más significativos dentro de la explosión tecnológica de años recientes es preciso mencionar la conversión de datos a formato electrónico que ha revolucionado el campo de la informática. Se ha hecho posible el acceso a los archivos y bibliotecas más distantes con sólo apretar un botón y usar ciertos códigos. Los trabajadores sanitarios son conocidos por llevar y utilizar teléfonos móviles en el entorno clínico, resultando esto, en un manejo más eficiente de la información, por lo cual entre un 50 % y un 65 % de los mismos admiten el uso de los dispositivos durante el contacto físico con los pacientes (1-3). Las fuentes de contaminación de los teléfonos celulares incluyen las manos del personal de la salud, objetos inanimados y flora aérea patógena de los hospitales (4). Las manos y los instrumentos utilizados por los trabajadores de la salud pueden comportarse como vectores generando una alta circulación de microorganismos que facilitan la colonización del personal al cuidado de la salud y de los pacientes (5-8).

Existe evidencia acerca de los microorganismos que en diferentes estudios han sido más comúnmente aislados en los implementos de uso cotidiano por las personas en los cuales figuran en orden de prevalencia: *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y algunos bacilos gram negativos (9); siendo algunos de estos biota normal del ser humano, pero, en condiciones especiales, pueden ser microorganismos altamente patógenos o resistentes a diversos antibióticos, causando desde enfermedades leves, hasta enfermedades multisistémicas tanto de curso agudo como crónico (5,8,10-12).

Los *Staphylococcus* coagulasa negativo son bacterias residentes de la piel y mucosas sanas del ser humano que constituyen entre el 65 al 90% de los *Staphylococcus* aislados en la piel; entre los más frecuentes se encuentra *Staphylococcus hominis y Staphylococcus epidermi-*

dis, el cual es considerado patógeno oportunista para los humanos. Un gran porcentaje de todas las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* asociados al cuidado de la salud suelen ser multirresistentes, siendo la colonización en los pacientes y el equipo de salud el antecedente de la infección hospitalaria por este microorganismo (11-13).

El *Staphylococcus aureus* es un coco gram positivo, catalasa positivo, coagulasa positivo, capsulado, algunas de las cepas pueden ser toxigénicas o patógenas; actualmente las infecciones se asocian a patrones de sensibilidad o resistencia a la oxacilina, denominándolas *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) o resistente (SAMR), siendo este último un patógeno de importancia en infecciones hospitalarias en los seres humanos y se ha encontrado en el 1,9-10% de muestras tomadas en los hospitales (7,11-14).

La identificación y control de estos microorganismos es fundamental para la vigilancia al interior de cada centro prestador de salud. El impacto en la detección y manejo de personas portadoras de estos microorganismos ha ido evidenciando una importante disminución de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (5,6,15).

Teniendo en cuenta lo ya mencionado, se debe concientizar a los trabajadores y estudiantes al cuidado de la salud, que el teléfono móvil puede ser vehículo y reservorio de agentes potencialmente patógenos, que es importante mantener una adecuada higiene personal como también en los implementos de uso cotidiano y área clínica, como medida para disminuir infecciones cruzadas (8,16).

Este estudio pretende identificar los microorganismos presentes en los teléfonos móviles de los estudiantes de pregrado y especializaciones de una facultad de medicina.

Materiales y Métodos

Este estudio descriptivo observacional se llevó a cabo durante 3 meses, por medio de la recolección de muestras directas para análisis microbiológico de 23 teléfonos celulares de alumnos de pregrado y postgrado de una facultad de medicina distribuidas de la siguiente manera: 10 estudiantes en formación en ciencias básicas, 10 estudiantes en entrenamiento clínico y 3 residentes de cirugía oral y maxilofacial.

A los participantes en el estudio se les explicó el procedimiento a realizar con el aparato electrónico; en el laboratorio, con hisopos estériles previamente humedecidos en solución salina se tomaron las muestras en la zona de las teclas y los costados por ser las áreas de mayor contacto con la piel del usuario (manos, cara y orejas), se sembró por agotamiento en los siguientes medios de cultivo: agar sangre, agar McConkey y agar Wilkins-Chalgren, y se incubaron durante 24-48 horas a 37°C.

Después de la siembra se limpió el celular con una gasa y jabón pasando la gasa por todos los sitios del mismo, el cual después de ser limpiado y desinfectado se entregó a su respectivo dueño.

Se observaron las distintas colonias en cada uno de los medios de cultivo, las cuales fueron enumeradas para el subsecuente análisis morfológico, microscópico y bioquímico. Se realizó tinción de Gram para identificar los posibles microorganismos, e identificación del tipo de hemólisis, pigmentación en los medios, crecimiento en cantidad y análisis de la morfología macroscópica y pruebas bioquímicas (catalasa, coagulasa, IMVIC, API50CH®) de cada una de las diferentes colonias existentes en cada uno de los medios de cultivo (Figura 1).

Para la organización y tabulación de la información se utilizó el programa Microsoft Excel® para el análisis estadístico de los datos obtenidos.

Resultados

De una 23 teléfonos móviles de estudiantes de ciencias básicas, clínicas y residentes, se aislaron microorganismos como bacilos gram positivos y gram negativos, *Staphylococcus* spp*., y Streptococcus* spp., (Tabla 1).

Se aislaron un promedio de 6 colonias por muestra, las cuales se analizaban y comparaban con el fin de discriminar entre las colonias que se repetían en todas las muestras y las que no, con esto se logró que el trabajo de tipificación fuera más específico para cada muestra.

Del total de las muestras se aislaron tres bacilos gram positivos, de los cuales solo a uno se le identifico, mediante la técnica de tipificación API50CH®, dando como resultado *Bacillus cereus*, de igual manera a través de pruebas IMVIC se identificaron los bacilos gram negativos, donde se determinó la presencia de E. *coli y Acinetobacter* spp.

Discusión

Los teléfonos celulares son los de instrumentos más usados por gran parte de la población mundial, es un medio de comunicación importante, al ser un dispositivo portátil; ésta característica facilita la colonización de diversos tipos de microorganismos en las superficies que entran en contacto

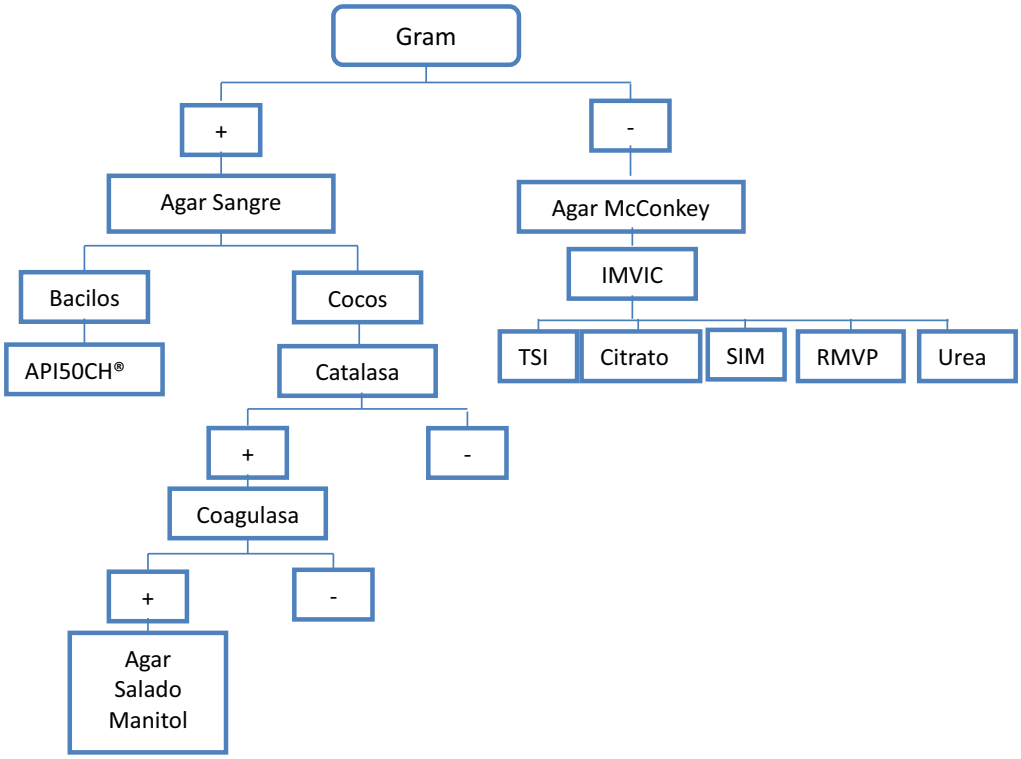


Figura 1. *Protocolo de identificación*

Tabla 1. *Resultados de la identificación de los microorganismos aislados*

Población	Número de colonias				
	Bacilos Gram +	Estafilococos coagulasa +	Estafilococos coagulasa -	Estreptococos	Bacilos Gram -
Ciencias Básicas n=10	2	0	25	1	0
Clínicas n=10	1	4	22	5	2
Residencia n=3	0	0	15	0	0

directo con ambientes contaminados, además de tener un contacto con la piel de manos, cara, orejas u otras partes del cuerpo, no de solo una persona sino de varias.

Respecto al área de la salud, el uso generalizado de teléfonos móviles, tanto en estudiantes como en profesionales, como una herramienta útil en el área de trabajo clínico, a veces sin tener en cuenta la limpieza o desinfección de los mismos puede implicar un aumento en el riesgo de la transmisión de algunos microorganismos, y con ello, en la incidencia de infecciones causadas por estos microorganismos en los usuarios del servicio de la salud; aunque muchos trabajos recientes han indicado que los dispositivos de telecomunicaciones pueden ser utilizados con seguridad en el ambiente hospitalario (7,8).

En diferentes estudios realizados en estos dispositivos se han identificado diferentes microorganismos como son *Staphylococcus epidermidis*, y otros estafilococos coagulasa negativo, y en un porcentaje bajo pero llamativo se ha encontrado la presencia de *Staphylococcus aureus* (2,7,9,13,15,17); esto lo demuestra el estudio realizado, ya que en todas las muestras tomadas se encontró crecimiento mayoritariamente de cocos gram positivos, lo que hace pensar que los hallazgos más frecuentes podrían corresponder a bacterias consideradas como biota normal de la piel; aunque es necesario recalcar que en el personal de salud se han reportado mayores tasas de microorganismos patógenos, incluyendo bacterias resistentes a múltiples drogas y patógenos como *Escherichia coli, Klebsiella* spp*., Salmonella* spp*., Pseudomonas* spp*., y Acinetobacter* spp., (2,3,5,7,11-13,15,18,19) donde algunas de estas bacterias coinciden con los resultados encontrados en este trabajo, adicionando nuevos hallazgos, dados por la presencia de bacilos gram positivos, los cuales se encuentran escasamente reportados en algunos de los artículos tomados como base para la realización de este estudio (10,20).

Una limitación en el estudio fue el número bajo de muestras, sin embargo, sirvieron para confirmar lo encontrado en diferentes artículos respecto al tema. Llama la atención el hallazgo de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter* spp., en los estudiantes que se encuentran realizando sus rotaciones clínicas, y adicionalmente el hallazgo de bacilos gram positivos predominante en los estudiantes de ciencias básicas.

La mayor exposición de los estudiantes en rotaciones clínicas al ambiente hospitalario, contacto con pacientes y equipos médicos, podría explicar los hallazgos de microorganismos potencialmente patógenos en los estudiantes en rotaciones clínicas.

Conclusiones

Este estudio es de total relevancia ya que como se pudo constatar en los resultados, todos los poseedores de teléfono celular son portadores de microorganismos patógenos que pueden llegar a causar serios problemas de salud.

En comparación con las áreas de ciencias básicas, la frecuencia de microorganismos aislados en los teléfonos celulares es mayor en los estudiantes en rotaciones clínicas.

El desarrollo de estrategias de prevención eficaces para el control de la circulación de agentes patógenos en comunidad y en el entorno hospitalario es una urgencia que podría impactar la tasa de infección en ambos entornos por los microorganismos aislados.

Agradecimientos

Agradecemos a la Señorita Iveth Hernández Erazo por su incondicional colaboración para el desarrollo del estudio, al cuerpo estudiantil quienes proporcionaron las muestras, y a la Universidad Militar Nueva Granada por brindarnos este espacio de investigación.

Referencias

1. Kiedrowski L, Perisetti A, Loock M, Khaitsa M, Guerrero D. Disinfection of iPad to reduce contamination with *Clostridium difficile* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Infect Control. 2013;41(11):1136–7.
2. Manning M, Davis J, Sparnon E, Ballard R. iPads, droids, and bugs: Infection prevention for mobile handheld devices at the point of care. Am J Infect Control. 2013;41(11):1073–6.
3. Brady R, Verran J, Damani N, Gibb a P. Review of mobile communication devices as potential reservoirs of nosocomial pathogens. J Hosp Infect. 2009;71(4):295–300.
4. Tambekar D, Gulhane P, Dahikar S, Dudhane M. Nosocomial Hazards of Doctor's Mobile Phones in Hospitals. J Med Sci. 2008;8(1):73–6.
5. Méndez I, Calixto O, Becerra W, Vásquez J, Bravo J, Pachón D. Microorganismos presentes en fonendoscopios, manos, cavidad oral y nasal de estudiantes de una facultad de medicina. Med. 2012;20(1):90–100.
6. Sepehri G, Talebizadeh N, Mirzazadeh A, Mirshekari T, Sepehri E. Bacterial Contamination and

Resistance to Commonly Used Antimicrobials of Healthcare Workers' Mobile Phones in Teaching Hospitals, Kerman, Iran. Am J Appl Sci. 2009;6(5):806–10.

7. Muñóz J, Varela L, Chávez P, Becerra A, Moreno M. Bacterias patógenas aisladas de teléfonos celulares del personal y alumnos de la Clínica Multidisciplinaria (CLIMUZAC) de la unidad Académica de Odontología de la UAZ. Arch Venez Farmacol y Ter. 2012;31(2):23–31.
8. Baptista H, Zamorano C. Estetoscopio, bata y corbata, y el riesgo de infecciones nosocomiales. Rev Invest Med Sur Mex. 2011;18(4):195–202.
9. Nelson J, Bivens A, Shinn A, Wanzer L, Kasper C. Microbial flora on operating room telephones. AORN J. 2006;83(3):607–11, 613–7, 619–20 passim.
10. Magdaleno C, Loría J, Hernández N. Frecuencia de contaminación de teléfonos celulares y estetoscopios del personal que labora en el Servicio de Urgencias. El Resid. 2011;6(3):142–147.
11. Delgado L, Galarza J, Heras M. Contaminación bacteriana y resistencia antibiótica en los celulares del personal de salud médico del Hospital Vicente Corral Moscoso. Universidad de Cuenca. 2012;30(2):32-39.
12. Mendoza C, Barrientos C, Panizza F, Concha R, Romero P, Barahona F, et al. Prevención de la infección intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante el manejo de portadores. Rev Chil infect. 2000;17(2):129–134.
13. Jeske H, Tiefenthaler W, Hohlrieder M, Hinterberger G, Benzer A. Bacterial contamination of anaesthetists' hands by personal mobile phone and fixed phone use in the operating theatre. Anaesthesia. 2007;62(9):904–906.
14. Julian T, Singh A, Rousseau J, Weese J. Methicillin-resistant staphylococcal contamination of cellular phones of personnel in a veterinary teaching hospital. BMC Res Notes. 2012;5:193.
15. Akinyemi K, Atapu A, Adetona O, Coker A. The potential role of mobile phones in the spread of bacterial infections. J Infect Dev Ctries. 2009;3(8):628–632.
16. Arora U, Devi P, Chadha A, Malhotra S. Cellphones A Modern Stayhouse For Bacterial Pathogens. 2009;11(3):127–129.
17. Singh S, Acharya S, Bhat M, Rao S, Pentapati K. Mobile Phone Hygiene: Potential Risks Posed by Use in the Clinics of an Indian Dental School. J Dent Educ. 2010;74(10): 1153–1158.
18. Morgan D, Liang S, Smith C, Johnson J, Harris A, Furuno J, et al. Frequent multidrug-resistant Acinetobacter baumannii contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(7): 716–721.
19. Tekereko lu M, Duman Y, Serinda A, Cu lan S, Kaysadu H, Tunc E, et al. Do mobile phones of patients, companions and visitors carry multidrug-resistant hospital pathogens? Am J Infect Control. 2011;39(5):379–381.
20. Brady R, Wasson A, Stirling I, McAllister C, Damani N. Is your phone bugged? The incidence of bacteria known to cause nosocomial infection on healthcare workers' mobile phones. J Hosp Infect. 2006;62(1):123–125.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I: SÍNDROME DE HURLER

Natalia Monroy Garzón[1], Fabio Andrés Rosas Martínez[1], Santiago Uribe Díaz[1], Julián Andrés Pedroza Vargas[1], Angélica Saavedra Bernal[1], Alfredo Uribe Ardila[2]*

Resumen

El síndrome de hurler o mucopolisacaridosis tipo l es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen IDUA, que causa una deficiencia de la enzima α-L-iduronidasa, encargada del catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAGs) tipo Dermatan y Heparan Sulfato, importantes en el tejido conectivo, tejido óseo, epitelial y medio intercelular. La deficiencia de la enzima genera la acumulación de estos componentes a nivel lisosomal provocando daños a nivel de tejidos y órganos.

Palabras Claves: Mucopolisacaridosis, Lisosomas, Glucosaminoglicanos, Enzima, Metabolismo.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: HURLER SYNDROME

Abstract

Hurler syndrome or mucopolysaccharidosis type I is an autosomal recessive genetic disease, caused by a mutation in IDUA gene, where there is a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase, responsible of glycosaminoglycans's metabolism (GAGs), important in the connective tissue, bone tissue, epithelial tissue and intercellular environment. The deficiency of this enzyme generates the accumulation of these components to lysosome level causing injuries to tissues's level and organs.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Lysosomes, Glucosaminoglycans, Enzyme, Metabolism.

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de desórdenes hereditarios caracterizados por presentar un depósito crónico a nivel lisosomal de glucosaminoglucanos, causado por deficiencias enzimáticas en la ruta de degradación de estos compuestos. La acumulación progresiva de estas macromoléculas afecta el funcionamiento del tejido conectivo, causando una patología de distribución sistémica (1-3).

Estructuralmente, los GAGs, son una familia de heteropolímeros compuestos por unidades repetitivas de disacáridos, en las que uno de los azúcares es la N-acetilgalactosamina o la N-acetilglucosamina (4,5). El procesamiento de dichas moléculas está bajo la acción de diversas glicosidasas y sulfatasas de localización lisosomal, que actúan en forma secuencial siendo el producto de una reacción el sustrato posterior, que continua la ruta metabólica (6).

La mucopolisacaridosis tipo I o síndrome de Hurler, es una variante de los tipos de mucopolisacaridosis descritos, caracterizada por una deficiencia en la enzima α-L-Iduronidasa, encargada de metabolizar los glucosaminoglucanos heparán y dermatán sulfato en el lisosoma. Cuando hay una deficiencia de la enzima se produce un acumula-

[1] Estudiantes de IV semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[2] PhD. Docente Biología Celular, Biomédica I. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Santiago Uribe Díaz, u0401792@unimilitar.edu.co.
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

miento de estos heteropolímeros, generando efectos tóxicos a nivel celular y por consiguiente a nivel tisular. Fue descrita en el año 1919 por Getrud Hurler, nombre de la cual toma honor la enfermedad, al describir dos pacientes con signos similares a los del síndrome de hunter (7,8).

Existen tres tipos de mucopolisacaridosis tipo I. Hurler, la más grave, en la cual los síntomas aparecen a partir de los 2 primeros meses de vida, Hurler-Scheie considerada de tipo moderada, cuyos síntomas aparecen entre los 3 y 8 años y la más leve Scheie, cuyos síntomas empiezan a aparecer después de los 5 años. El diagnóstico se basa en los grados variables de manifestaciones clínicas y los rangos de edad de los pacientes, que van desde los 0,2 a los 54 años (7-10).

El Diagnóstico de la enfermedad se hace mediante estudios clínicos y paraclínicos. Los estudios clínicos se basan en el análisis físico del paciente, en donde es posible identificar un disformismo sistémico y los paraclínicos se basan en pruebas citológicas químicas y de orina en donde es posible analizar la morfología celular y componentes químicos (10,11).

El tratamiento es necesario empezarlo en el menor tiempo posible para evitar más daño celular. Este puede ser mediante terapia de reemplazo enzimático con iduronidasa alfa recombinante y en última instancia el trasplante de médula ósea (1).

Síndrome de Hurler, Antecedentes

El primer caso de mucopolisacaridosis fue descrito en el año de 1900 por Jhon Thompson en Edimburgo. En 1917 Charles Hunter describió a dos hermanos de 8 a 10 años con dismorfia cráneofacial, cifosis dorsolumbar, manos grandes en garra, hipoacusia, retardo mental y sin opacidad corneal (Figura 1) (1-3,6). Primero se nombra a estos trastornos como síndrome de gargolismo por su similitud a *gárgolas*[1], y posteriormente se aclaró que estos hermanos padecían un tipo de mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter (1-3,6). En el año de 1919, Gertrud Hurler, una pediatra alemana postula a la clínica hallazgos similares a las investigaciones de Charles Hunter; sin embargo, Gertrud Hurler anexa a estos signos la opacidad corneal (1-3,6).

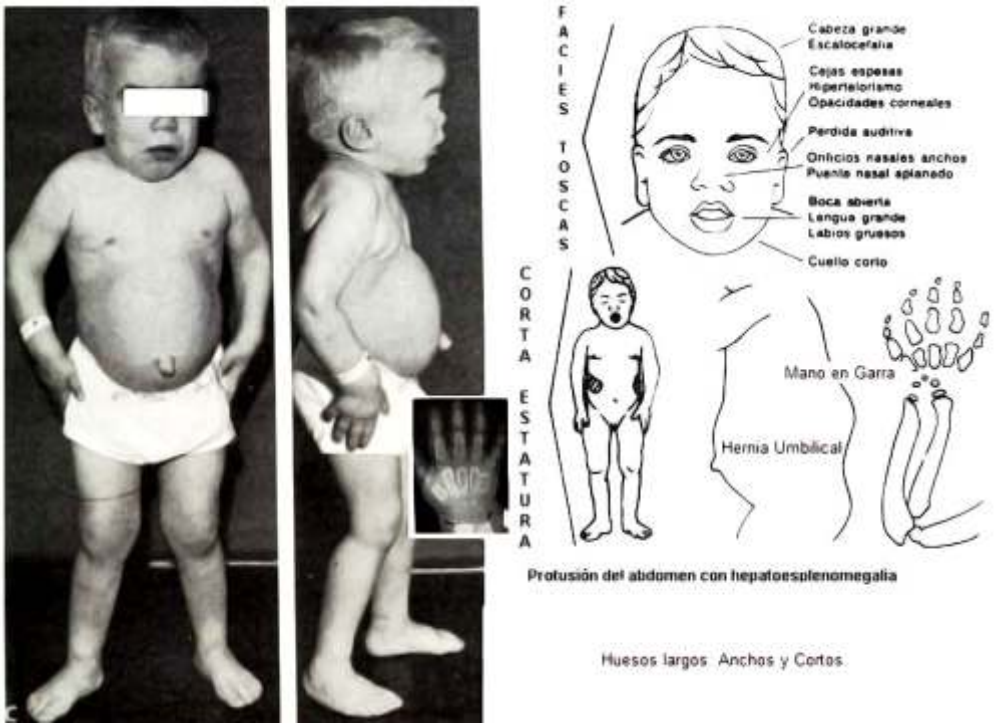


Figura 1. *Paciente con síndrome de Hurler. Varón de cinco años de edad, se observa la característica mano en garra, hernia umbilical, pectum excavatum y las placas radiograficas muestran la deformación epifisiaria. Tomado de Smith´s Recognizable Patterns Of Human Malformation" Fourth Edition, W.B. Saunders Company. Por Jones K.L. 1988, p. 407. Presentación esquemática tomada de "Malformaciones En El Lactante y En El Niño: Síndromes Genéticos Endocrinos/Metabólicos." Salvat Editores S.A. por Goodman R., Gorlin R, 1986, p. 187.*

[1] **Gárgolas:** ser imaginario, representado generalmente en piedra, que posee características a menudo grotescas, su origen se remonta a la edad media y es muy común en la arquitectura de algunas iglesias.

Pasados varios años, Brante, aisló el glucosaminoglucano identificado con el nombre de dermatán sulfato en hígados de pacientes que sobrellevaban el síndrome de Hurler (1-3,6). Posteriormente, Dorman y Meyer describieron la enfermedad como un trastorno en el metabolismo de los glucosaminoglucanos (1-3,6) y finalmente Van Hoff y Hers en Bélgica, con ayuda de la microscopía electrónica descubrieron la presencia de anormalidades lisosomales, que fueron confirmadas posteriormente por Danes y Verán en fibroblastos (1-3,6).

Se han diagnosticado tres subtipos de la MPS que aunque muestran grados variables de compromiso clínico, se relacionan todos al mismo daño enzimático. Su diferenciación es estrictamente clínica y son clasificados como MPS I–H (Síndrome de Hurler), MPS I–S (Síndrome de Scheie) y MPS I–HS (Síndrome de Hurler-Scheie) (6,7).

MPS Tipo I, Aspectos Generales

El síndrome de Hurler ó mucopolisacaridosis tipo I (MPS I), es una enfermedad de depósito lisosomal producto del fallo de la enzima α–L– iduronidasa, la cual cataliza la liberación de un residuo de ácido α-L–idurónico de la cadena de los mucopolisacaridos dermatán sulfato y heparán sulfato (Figura 2). De herencia autosómica recesiva, se documenta una frecuencia de un caso por cada 100.000 nacimientos lo que la incluye dentro del grupo de las enfermedades raras (1-3,7).

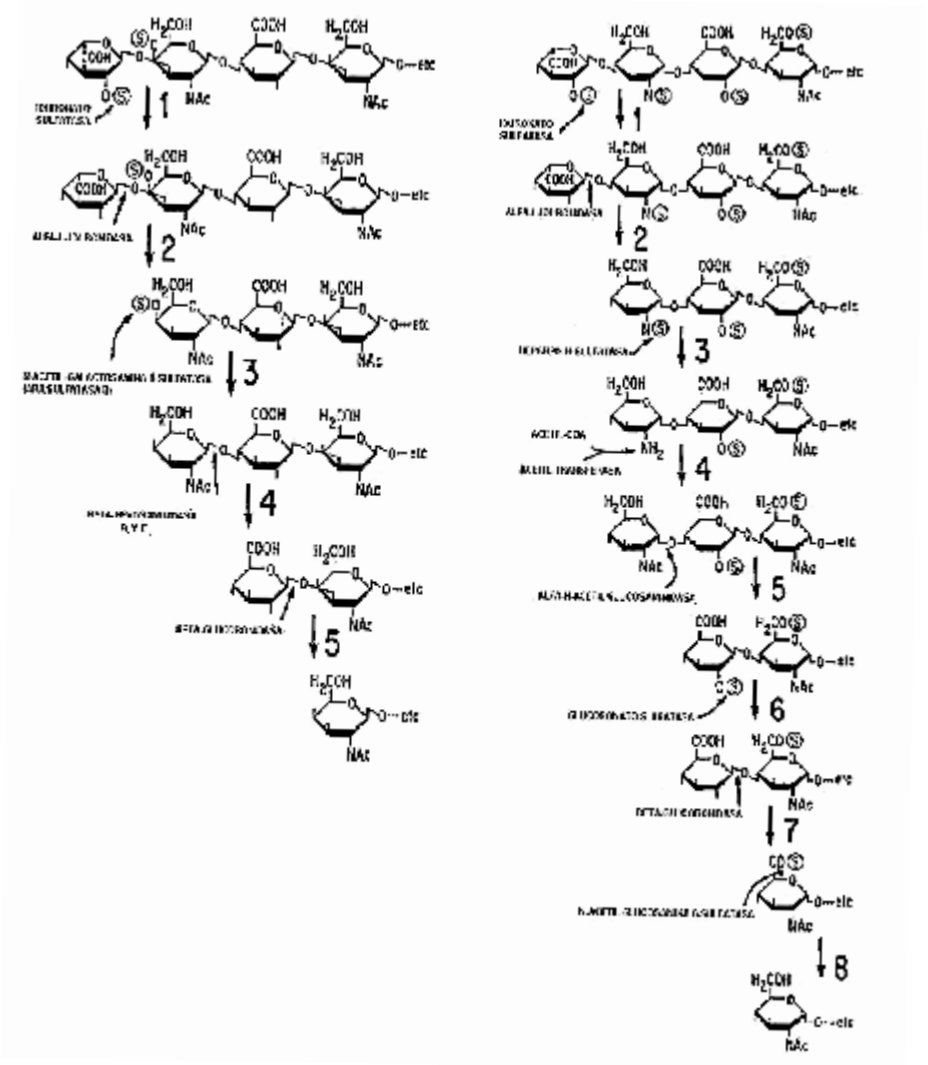


Figura 2. *Perfil enzimático de la degradación del Dermatan y Heparán Sulfato. Se observa en las dos secuencias degradativas, la participación de la α-L-Iduronidasa en el segundo paso de cada ruta metabólica. Tomado de "The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill, por SCRIVER, C., BEAUDET, A., SLY, W., VALLE, D. 1995, p. 2468.*

Mucopolisacaridosis Tipo I, Fenotipos

Síndrome de Hurler

Los niños con síndrome de Hurler aparentan ser normales al nacimiento, pero después de los 6 meses de edad, se hacen notorios los rasgos faciales toscos y se evidencia el grave compromiso sistémico –Hepatoesplenomegalia- hernias umbilicales e inguinales, grave deterioro mental, entre otros. Habitualmente los individuos afectados no pasan de la primera década de vida, lo que convierte a esta expresión fenotípica la más grave de las tres descritas (6, 7,12).

Una rinorrea crónica puede indicar resfriados frecuentes; infecciones recurrentes de la vía aérea alta, otitis media, e hipertrofia de las amígdalas y adenoides pueden persistir más allá de la infancia temprana. Un deterioro en la audición puede ser secundario a estos eventos. Cuando estos niños intentan sentarse, se hace notoria una leve cifosis, la cual progresará a medida que el niño crezca hasta formar una giba, típica del síndrome de Hurler. Hay un deterioro visual debido a la opacidad corneal, que puede ser detectada en el primer año de vida. Los niños con síndrome de Hurler pueden sentarse, caminar, y desarrollar habilidades tempranas del lenguaje, pero pronto esas habilidades se pierden. Un retraso mental severo se hace notorio, y estos niños deben permanecer postrados en cama (13).

Síndrome Hurler-Scheie

Los pacientes con Hurler-Scheie representan el fenotipo intermedio de una deficiencia de α-L-Iduronidasa. Estos pacientes presentan talla corta, problemas dentales y alto riegos de complicaciones asociadas con anestesia (3). Compromiso severo de las articulaciones e infecciones respiratorias y otitis crónicas, tórax pequeño, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, y opacidad corneal, hernia umbilical e inguinal, facies dismórfica, retraso del desarrollo, hipoacusia, problemas gastro-intestinales, deformidades esqueléticas, y defectos cardíacos (causados por acumulación de dermatan sulfato), entre otros; sin embargo su sistema nervioso es normal, o casi normal (causado por acumulación de heparan sulfato). El tórax pequeño y el compromiso cardíaco en este síndrome, usualmente llevan a regurgitación aortica e insuficiencia mitral, que producen muerte temprana (6,13).

Síndrome de Scheie

Es la forma más leve de una deficiencia de α-L-Iduronidasa, se presenta con mayor frecuencia en los niños a partir de los 5 años de edad. A diferencia de los demás tipos este tiene un índice de mayor incidencia en presentar glaucoma. Estos pacientes por lo general tienen una estatura normal, y su hepatoesplenomegalia es muy leve. La rigidez articular puede no ser evidente, no presentan retardo y no tienen rasgos toscos. La disostosis múltiple es muy leve. El síndrome de túnel del carpo u otra manifestación de rigidez articular es lo que hace que estos pacientes se presenten al médico, los problemas cardíacos se ven asociados a la acumulación de mucopolisacáridos en las venas y arterias (14). El deterioro ocular como la opacidad corneal y la degeneración de la retina puede llevar a la sospecha de una mucopolisacaridosis. Usualmente el diagnóstico se hace despúes de los 10 años de edad y frecuentemente más allá de los 20 años (6,13,14).

Diagnóstico Específico de la Enfermedad

Cuando se hace una revisión extensa de las manifestaciones clínicas de las MPS se llega momentáneamente a tener la seguridad que la aproximación diagnóstica, es relativamente sencilla y que no representa mayor dificultad a través de los hallazgos clínicos poder llegar a aclarar la causa de un síndrome dismórfico de este tipo. Sin embargo la realidad es más compleja, porque pueden encontrarse desordenes de tipo lisosomal, que comparten algunas características clínicas que presentan los errores innatos del metabolismo de los mucopolisacáridos (6,15).

Bajo estas circunstancias, se hace necesario establecer un protocolo de tamizaje, para valorar pacientes con síndrome dismórfico a estudio, dicho protocolo debe comenzar con una prueba o series de pruebas, que permitan hacer una primera aproximación, esto se logra, cuantificando GAGs en orina, este ensayo preliminar captura los pacientes que excretan altas cantidades de estos compuestos y esta característica aunque no es exclusiva, si es muy particular en estos desordenes (Figura 3) (6,15-18).

Si bien, la detección de GAGs es un buen punto de partida le debe continuar un proceso electroforético, que permita discriminar la excreción de dermatán y heparán sulfato, que limita el espectro a dos daños enzimáticos Alfa-l-iduronidasa e Iduronato sulfatasa, correspondientes a Mucopolisacaridosis tipo I y II respectivamente (6, 15, 17).

Los estudios enzimáticos finales, que demuestran la gravedad del daño enzimático pueden realizarse en Colombia, siguiendo dos protocolos básicos. El primero describe una prueba en sangre seca recolectada en papel filtro que funciona como una prueba de tamizaje y un ensayo confirmatorio en aislamiento de leucocitos totales, que permite establecer el grado de deficiencia, que puede en un buen número de casos, orientar el seguimiento y pronóstico (15,19,20).

Tratamiento

Actualmente, no existe cura alguna para estos trastornos. La asistencia médica se orienta al tratamiento de las condiciones sistémicas y a mejorar la calidad de vida del paciente.

Los principales tratamientos que se desarrollan por la vía del trasplante de progenitores hematopoyéticos hoy en día son:

Trasplante de médula ósea (TMO): Reemplazar la médula ósea del paciente por una médula ósea compatible en estado saludable. Este tratamiento consiste en obtener a un donante el cual sea compatible con el beneficiado disminuyendo de esta manera la mortalidad y aumentando las probabilidades de eficacia del tratamiento; de esta manera se espera que el organismo del paciente corrija la deficiencia enzimática, ya que una vez reemplazado el sistema monocito-macrófago el cual se encuentra deficiente en el paciente se puede prevenir la progresión de la enfermedad. Entre los beneficios más significativos se encuentran:

- Disminución de la acumulación de glucosaminoglicanos en los tejidos.
- Disminución en la excreción de glucosaminoglicanos en orina.
- En el sistema nervioso central suspende la acumulación de glucosaminoglicanos, evitando así su acumulación progresiva.
- Corrige episodios de apnea e hipopnea.

Aunque este tratamiento da muchos beneficios al paciente también presenta situaciones en las cuales sus condiciones físicas no muestran gran mejoría, como:

- No corrige aquellas afecciones esqueléticas
- No mejora las valvulopatías
- En algunos casos donde se presentan anomalías oftalmológicas no las detiene y pueden mantenerse y avanzar.

Por lo tanto las indicaciones para la eficacia de este tratamiento, se opta principalmente por hermanos HLA compatibles y que no se encuentren en situación de enfermedad.

Trasplante de sangre del cordón umbilical (UCBT): Inmediatamente después del parto, las células del cordón umbilical, células madres muy inmaduras se congelan. Estas sirven para generar linajes celulares nuevos.

Estos tratamientos se basan en un fenómeno denominado corrección cruzada en el cual un cultivo de fibroblastos anormales, junto con fibroblastos y linfocitos de función normal generar linajes de fibroblastos con función normal mediante la transferencia enzimática desde las células con función normal hacia los anormales con lo que van recuperando su función (21,22).

Hormona del Crecimiento (GH): También se ha empleado el uso de GH (hormona del crecimiento), posterior a un tratamiento con reemplazo de células madres hematopoyéticas como terapia para atenuar la poca longitud de los huesos de las personas que cursen con MPS I y por lo tanto, permitir aunque de manera tardía, el desarrollo de estos. Basándonos en los estudios de Polgreen et al., el tratamiento con GH resulta efectivo en cuanto al tratamiento sobre las estructuras óseas con anormalidades secundarias al trastorno metabólico de esta enfermedad. Aproximadamente, el crecimiento óseo de un paciente enfermo tratado con la hormona en discusión es de 3.5 +/- 1.5 cm/año; valores que pueden aumentar a 5.2 +/- 3.0 cm/año (23).

Terapia de reemplazo enzimático: Se puede realizar usando un tipo de α–L–iduronidasa humana recombinante, que puede producir una mejoría significativa; sin embargo esta molécula no puede cruzar la barrera hematoencefálica por lo que las falencias cognitivas no mejoran. La α-L iduronidasa recombinante humana o laronidasa conocida genéricamente como Aldurazyme, se obtiene a partir de la fabricación de células de ovario de hámster chino cuyo empleo en personas enfermas se lleva a cabo mediante infusión intravenosa en dosis de 10 unidades/kg/semana (23,24).

Los beneficios evidenciados por esta terapia son:

- Disminución de las visceromegalias.
- Disminución de episodios de apnea.
- Mejora en las articulaciones.
- Mejora en la actividad cardiaca.
- Se evidencia una disminución en la excreción de glucosaminoglicanos (23).

Conclusiones

La MPS tipo I o síndrome de Hurler es un desorden de metabolismo de los glicosaminoglicanos que muestra una amplia expresión fenotípica, que puede solaparse con otros desordenes del metabolismo lisosomal, lo que hace necesario una definición diagnóstica mediada por los marcadores Bioquímicos (Cuantificación de GAGs y Caracterización electroforética) y estudios enzimáticos definitivos.

Se han documentado tres variantes fenotípicas de la enfermedad, que muestran algún nivel de correlación con el grado de deficiencia enzimático. Establecer dicho fenotipo es fundamental para el manejo y pronostico del paciente, más aún, en los casos de detección temprana.

Referencias

1. Muñoz M, Segal S, Graeff M, et al. Errores Innatos del Metabolismo Lisosomal. En Colombo M, Cornejo V, Raimann E (editores). Errores Innatos del metabolismo en el niño. 3ª ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003; 219-252.
2. Matalon R, Dorfman A. "Hurler´s Syndrome And - L- Iduronidase Deficiency". Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972; 47: p.959.
3. Dorfman A,Matalon R.The mucopolysaccharidoses, a review. PNAS. 1976; 73 (2):630-637.
4. Nelson D, Cox M. Glúcidos y glucobiología. Principios de Bioquímica de Lehninger. 4ta edición. Omega; 238–272.
5. Horton R, Moran L, Ochs R, Rawn D, Scrimgeour K. Bioquímica: Carbohidratos: Heteropolisacáridos. Primera Edición. Editorial Prentice-Hall Hispanoamericana S.A. 1995; p.8-23 - 8-24.
6. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Seventh Edition. Ed. McGraw-Hill. 1995. p.2465–2494.
7. Dorfman A. Heritable Diseases Of Connective Tissue: The Hurler Syndrome. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, And Fredrickson DS. The Metabolic Basis Of Inherited Disease. 2nd Ed; New York. Mc Graw Hill Book Company, Inc. 1996; p.146 -138.
8. Randall C. Willis. Diseases and disorders. ACS. Publication. 2004.Disponible en: http://pubs.acs.org/subscribe/archive/mdd/v07/i01/pdf/104diseases.pdf.
9. Ruiz A, Manrique P. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico.Elsevier.2007.Available from: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10.
10. Fundación Genzyme. Disponible en: http://www. fundaciongenzyme.es/ Enfermedades/EnfermedadesLisosomales/ MucopolisacaridosisI.aspx .
11. Márquez W. Enfermedades de depósito lisosomal. Sociedad Colombiana de pediatría. Disponible en: http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo/ deposito_lisosomal.pdf.
12. Pineda L, Moranchel L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. Med Int Méx. 2015; 31:99-105.
13. Rosenberg R, Pascual J. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 5th Ed. USA. Elsevier. 2014. p.348 - 351.
14. Socialstyrelsen. Rare diseases. Hurler-Scheie and Scheie syndromes [Online] Inglaterra. Fecha de publicación (2012) [Accessed 6 de septiembre 2015]. Disponible en: https://www. socialstyrelsen.se/rarediseases/hurler-hurler-scheieandscheies
15. Uribe A. Estudios Bioquímicos de los desórdenes del Metabolismo de los mucopolisacaridos en Colombia. (2001). Tesis (Magister en Biología). Universidad de los Andes. Facultad de Ciencias. Departamento de Ciencias Biológicas. Bogotá, Colombia.
16. Gold E. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglicans levels. Formation of soluble alcian blue complexes. Biochimica et Biophysica Acta. 1981; 673: p.408-415.
17. Cappelletti R, Del Rosso M, Chiarrugi V. A new electrophoretic method for complete separation of all known animal glycosaminoglycans in a monodimension run. Anal. Biochem. 1979; 99: p.311-315.
18. Huan K, Sukegawa K, Orii T. Screening test for urinary glycosaminoglycans and differentiation of various mucopolysaccharidoses. Elseiver Science Publishers. B.V. (Biomedical Division). 1985; p.147-155.
19. Shapira E, Blitzer M, Miller J, Africk D. Biochemical Genetics. A laboratory manual. Oxford University Press. New York. 1989; p.17-36.
20. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. JIMD Rep. 2013; 11:107-116.
21. Gutiérrez L. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. Revista de Neurologia. 2006; 43:137-144.
22. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyl L, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. Sociedad Argentina de Pediatria. 2008; 106:361-368.
23. Polgreen L, Plog M, Schwender J, Tolar J, Thomas W, Orchard P, et al. Short – term growth hormone treatment in chlidren with Hurler síndrome after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation Bone Marrow Transplantation. 2009; 44:279–285.
24. Dickson P, Kaitila I, Harmatz P, Mlikotic A, Chen A, Victoroff A, et al. Safety of laronidase delivered into the spinal canal for treatment of cervical stenosis in mucopolysaccharidosis I. Molecular Genetics and Metabolism. 2015; 116:69–74.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA PATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: UNA REVISIÓN

Laura Judith Urbina Riveros[1], Diana Patricia Pachon Barinas[2].*

Resumen

La Artritis Reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria y autoinmune dirigida contra el tejido de la membrana sinovial, considerada un problema de salud pública a nivel mundial. En este artículo, se presentará una revisión de los conceptos existentes sobre los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la AR para comprender a fondo el papel crucial del sistema inmune y su influencia en el desarrollo, progresión y cronicidad de la enfermedad. En el desarrollo de la AR están implicados factores determinantes genéticos, ambientales, hormonales y otros dentro de los cuales se identifican la enfermedad periodontal, el sobrepeso y la obesidad. El proceso inmunológico comienza con la migración de leucocitos al compartimiento sinovial, mediado por la activación endotelial y la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas. Esto produce una reorganización de la arquitectura sinovial, dejando una membrana sinovial hiperplásica, que consta de una capa superficial de fibroblastos sinoviales y macrófagos sobre una capa de infiltrado celular que consta de fibroblastos sinoviales, macrófagos, mastocitos, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, NK, linfocitos NKT, linfocitos B y células plasmáticas, demostrando así, la compleja interconexión que existe entre los mecanismos inmunológicos innatos y adaptativos en el desarrollo de la patogénesis de la AR. Finalmente, el sinovio inflamado, presenta invasión del cartílago por células inflamatorias cuya síntesis de metaloproteinasas promueven la alteración en la integridad del cartílago que progresivamente incentiva la invasión de osteoclastos a la superficie ósea comprometiendo el hueso cortical y dejando acceso a la médula ósea para la formación del pannus.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide, Inmunidad Innata, Inmunidad Adaptativa, Factor Reumatoide, Anticuerpos Anti-Péptidos Citrulinados, Interleuquinas.

IMMUNE MECHANISMS INVOLVED IN THE PATHOLOGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is an inflammatory and autoimmune disease directed against synovium, considered as a worldwide public health problem. In this article, a review of existing concepts of the immunological mechanisms involved in the development of RA will be presented, to fully understand the crucial role of the immune system and the perpetuation of their activation in the development, progression and chronicity of RA. In the development of the AR are involved genetic, environmental, hormonal and others determinants like periodontal disease, overweight and obesity. The immune process begins with migration of leukocytes into synovial compartment, mediated by endothelial activation and expression of adhesion molecules and cytokines. This produces a reorganization of the synovial architecture that reveals a hyperplastic synovium. It is formed by a surface layer of synovial fibroblasts and macrophages over a layer of cellular infiltrate wich is made of synovial fibroblasts, macrophages, mast cells, CD4 + T

[1] Estudiante de la Facultad de Medicina, XII Semestre. Universidad Militar Nueva Granada.
[2] Docente Inmunología e Infecciosas, Grupo epidemiologia y Salud Colectiva. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Diana Pachón. Diana.pachon@unimilitar.edu.co
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

cells, CD8 + T cells, NK, NKT cells, B cells and plasma cells. It demonstrates the complex interconnection between the innate and adaptive immune mechanisms in the development of the pathogenesis of RA. Finally, the inflamed synovium presents cartilage invasion by inflammatory cells that synthesize metalloproteinases which promote alteration in the integrity of the cartilage that progressively stimulates the invasion of osteoclasts to the bone surface. Meanwhile, this engages the cortical bone and leaves access to the bone marrow for the pannus formation.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Innate Immunity, Adaptive Immunity, Rheumatoid Factor, Anti-Citrullinated Peptides Antibodies, Interleukins.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica y crónica, dirigida principalmente contra el tejido de la membrana sinovial (1,2,5). Se caracteriza por la destrucción del cartílago y el hueso con la progresiva aparición de deformidades articulares, inflamación e hiperplasia sinovial, producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos citrulinados (1,3,5,6); alteraciones sistémicas de importancia a nivel cardiovascular, pulmonar, esquelético y psicológico (5).

Es considerada un problema de salud pública a nivel mundial y está catalogada como el segundo tipo más común de artritis, siendo la osteoartritis más común (4). Datos epidemiológicos demuestra que su prevalencia a nivel mundial fluctúa entre 0.5 a 1% (1), con una incidencia variable entre las poblaciones cuya cifra mayor se encuentra en los indígenas de los pueblos Chippewa y Pima (6.8% y 5.3% respectivamente) y, la menor cifra de incidencia en los japoneses y chinos (0.2 – 0.3%) (1).

En Colombia, según la Asociación Colombiana de Reumatología (2), no se dispone de información fidedigna sobre la incidencia y la prevalencia de la artritis reumatoide (AR), aunque se han hecho esfuerzos aislados para su estimación, por Anaya y cols de la corporación para investigaciones biológicas (CIB) (31), en población de Afrocolombianos del departamento del Chocó (1996-1998), población urbana de Medellín (1999) y población mestiza de Medellín (2001) (2). Además, se ha determinado que es causal de altos índices de incapacidad y ausentismo laboral; además, está asociada con altos costos directos e indirectos para el país, una mala calidad de vida y la muerte prematura de los pacientes relacionada con un riesgo sobre el tiempo de vida para las mujeres de 3,6% y para los hombres de 1,7% (1-3).

Con la instauración del estadio crónico de la enfermedad y, con el desarrollo de discapacidad progresiva, las complicaciones sistémicas, la muerte temprana y los altos costos socio-económicos (1,23), se ha hecho necesario el inicio cada vez más temprano de las terapias convencionales y medicamentos biológicos existentes (3); sin embargo, el conocimiento de los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo y la progresión de la AR no solo nos brinda mejor entendimiento de su fisiopatología sino que, constituye una herramienta eficaz y necesaria para el desarrollo de nuevas terapias cada vez más específicas que proporcionen un tratamiento efectivo y con mínimos efectos secundarios en lo posible (1,2,5,11).

Por lo anterior, en este artículo, se presentará una revisión de los conceptos existentes sobre los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la AR para comprender a fondo el papel crucial del sistema inmune y la perpetuación de su activación en el desarrollo, progresión y cronicidad de la AR.

Historia de la enfermedad

El primer término utilizado en los primeros cien años d.C. fué el de reumatismo, término que hacía referencia a las enfermedades de las articulaciones (término acuñado por Dioscurides -1907) (7); a pesar de que es muy difícil determinar cronológicamente el inició del uso de la palabra "Artritis" (ya que en la antigüedad se utilizaba de forma indiscriminada junto con las palabras gota y reuma), ya en la antigua Grecia, con Hipócrates, se había descrito su clínica de afección a las articulaciones que progresaba en corto tiempo de una a otra desde los pies y las manos hasta las rodillas y los tobillos (8).

La primera descripción clínica de la AR data del año 1676 (en Europa), cuando el médico Thomas Sydenham, en su libro Rheumatismus traducido por Syndenham en 1753, describe una enfermedad de curso crónico que cursa con deformidad en los dedos, con dolor e inflamación intermitentes y la vida miserable que llevaban los pacientes hasta caer en completa discapacidad (Benedek TG 1988) (7). Sin embargo, la primera descripción de AR admitida por la medicina moderna data de 1800 y se encuentra en la disertación del médico residente Landré-Beauvais en Francia, quien describe una enfermedad con dolor articular

severo que afectaba principalmente a los pobres y a mujeres más que a hombres considerando que cursaban con una condición aún no descrita a la que llamó Gota asténica primaria (8).

Aproximadamente doscientos años después del Dr. Sydenham, Charcot JM en 1853, describe las alteraciones clásicas de los dedos de los pacientes con AR como "dedos en cuello de cisne" (7) y en 1859, Alfred Garrod, encuentra un exceso de ácido úrico en la sangre de los pacientes con gota a diferencia de los pacientes con AR refiriéndose a esta como Gota Reumática (8), uno de los tantos términos con los que se describió a la enfermedad hasta la década de los 90 cuando Archival Garrod (el cuarto hijo de Alfred Garrod), decidió nombrarla "Artritis Reumatoide" ya que este término estaba más acorde con el efecto de esta enfermedad en el cuerpo humano.

Aunque pareciera que la AR es una enfermedad muy antigua y natural del viejo mundo (en el cual se describió a finales del siglo XVI), al realizar una revisión de la literatura disponible, los datos recolectados hasta la última década, se encuentran a favor del origen americano de la enfermedad y con una antigüedad cercana a los 6500 años A.C., (7). Estudios paleopatológicos y antropológicos a esqueletos precolombinos realizados por un grupo de investigadores del Artritis center of Northeaster en Ohio (Rothschild 1992), y basados en los criterios que incluyen una artritis erosiva simétrica poliarticular de predominio en mujeres que respeta las articulaciones sacroiliacas y la columna cervical, determinaron que las erosiones halladas en los esqueletos se asemejan a los hallazgos de pacientes actuales con AR (7).

Más aún, la diseminación de la enfermedad por el nuevo mundo y su traslado al viejo continente ha sido documentada por diferentes autores como Willkens RF en 1976, Gibbons A en 1993, Jacobson LT en 1994 y Peschken CA en 1999 (7); y, en su mayoría, lo relacionan con la onda migratoria de los primeros amerindios, los Na-Dene y por último de los esquimos hace aproximadamente 1000 años con disminución progresiva de la frecuencia de presentación y así mismo reducción de la presencia del Epítope compartido del HLA-DRB1 característico relacionado con la enfermedad bien sea relacionado con un patrón mutagénico al azar o relacionado con la transmisión de un agente infeccioso (7,8).

Actualmente, son muchas las incógnitas que emergen alrededor de la AR, bien sea por tratar de dilucidar su exacta etiología, así como por determinar completamente los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la sintomatología clínica pensando en que la AR es más que una enfermedad (8).

Factores de Riesgo

El desarrollo de la AR implica una interrelación compleja entre determinantes genéticos como el HLA-DRB1 y HLA DR4 principalmente (1,5,7,11,23); ambientales principalmente relacionados con los estresantes respiratorios como el cigarrillo (11,23); de género u hormonales relacionados con los niveles de estrógenos y andrógenos (9,10) y otros dentro de los cuales se identifican la enfermedad periodontal, el sobrepeso y la obesidad, los antecedentes perinatales y los antecedentes gestacionales (5).

La predisposición genética está dada por la presencia genómica de un dominio que codifica los aminoácidos comunes en los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1 70 a 74 de la tercera región hipervariable de la cadena DR cuya secuencia conservada es glutamina, lisina, arginina, alanina y alanina (QKRAA) que conforma el cuarto bolsillo de anclaje con carga altamente positiva y es denominada "Epítope relacionado" (1,2,5,11); ya que, en los pacientes con AR se ha demostrado su presencia y relación con el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa autorreactiva cuyas teorías se inclinan bien por la selección de un repertorio de células T predispuestas o por mimetismo molecular con ciertas proteínas microbianas (5,6,11). También, se han identificado otros alelos de genes con polimorfismo de riesgo involucrados en la vía de señalización del factor nuclear kB como el regulador de señalización TRAF1, el proto-oncogen REL y la proteína de señalización TNFAIP3 (5); y, los involucrados en la vía de estimulación, activación y diferenciación funcional de las células T como el HLA ya mencionado, el PTPN22 (proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22), el factor de transcripción AFF3, las moléculas coestimuladoras CD28 y 40, las interleuquinas 2 y 21, el transductor de señales STAT4, entre otros de vías alternas como la arginina deaminasa PADI4 y la tirosina de linfocito BLK (Tabla 1.) (5,6,11,22).

Dentro de los factores ambientales, los de mayor importancia están aquellos relacionados con desarrollo de estrés pulmonar y de otras barrearas tisulares, como el cigarrillo, que ha sido el más ampliamente estudiado (11,22). Este promueve modificaciones post-traduccionales en la peptidil arginina deaminasa tipo IV (PADI4) que resulta en alteraciones cualitativas o cuantitativas en la citrulinización de las proteínas de las mucosas creando neoepítopos que determinan la pérdida de la tolerancia a las proteínas propias dentro de las que se han identificado la queratina, fibrinógeno, fibronectina, colágeno, agrecán (más inmunogénico) y vimentina entre otras (5,6,11,22). Cabe resaltar que la citrulinización es un proceso fisiológico en donde ocurre una deaminación de la arginina durante la apoptosis y la inflamación (Figura 1.), esto genera un cambio de carga

Tabla 1. *Genes con polimorfismo de nucleótido único relacionados con AR y su papel en la patogénesis. Tomado y modificado de McInnes I and Schett G 2011*

Vía de Señalización	Gen candidato	Locus SNPs	Función en la patogénesis
Activación Células T	HLA-DRB1	6p21	Molécula presentadora de antígeno responsable de la selección de péptidos propios y el repertorio de células T, link genético más fuerte con AR.
	PTPN22	1p13.2	Fosfatasa de tirosina específica de linfocito no ligada a receptor que regula el umbral de activación de los linfocitos, segundo link genético descrito par AR.
	AFF3	2q11.2	Factor de transcripción para el desarrollo linfoide.
	CD28	2q33.2	Molécula co-estimuladora en la activación del linfocito T.
	CD40	20q13.12	Molécula co-estimuladora que fortalece la unión linfocito T – B e incrementa la producción de auto-anticuerpos.
	CTLA4	2q33.2	Supresor de co-estimulación que regula las interacciones entre los linfocitos T y las CPA.
	IL2RA	10p15.1	Receptor de IL-2 de alta afinidad en subpoblaciones de linfocitos.
	IL-2	4q27	Regula la activación de linfocitos T, especialmente reguladores.
	IL-21	4q27	Regula la diferenciación de la células T, particularmente Th17, y la activación de las células B.
	PRKCQ	10p15.1	Miembro de la familia proteínquinasa C regula la activación de células T y macrófagos.
	STAT4	2q32.3	Transductor de señales de citoquinas que regula proliferación, sobrevida y diferenciación de los linfocitos.
	TAGAP	6q25.3	Rho-GTPasa involucrada en la activación de células T.
NF-*k*B	REL	2p16.1	Proto-oncogen que regula la activación y sobrevida de los linfocitos.
	TNFAIP3	6q23.3	Proteína de señalización y regulador negativo de la activación del NF -*k*B inducido por TNFa
	TRAF1	9q33.1	Regulador de la señalización por los receptores de la superfamilia TNFa
Otras Vías	BLK	8P23.1	Tirosinquinasa de linfocito B, involucrada en las vías de señalización del BCR y el desarrollo de células B.
	CCL21	9q13.3	Implicada en la formación de centros germinales
	FCGR2A	1q23.2	Receptor Fc de IgG de baja afinidad que regula la activación de neutrófilos y macrófagos y, despeja los inmunocomplejos.
	PADI4	1p36.2	Enzima convertidora de arginina a citrulina, creadora de neoepítopos en AR.
	PRDM1	6q21	Proteína represora de la expresión del gen B-interferón.
	TNFRSF14	1p36.32	Miembro de la superfamilia de receptores de TNFa con actividad proinflamatoria.

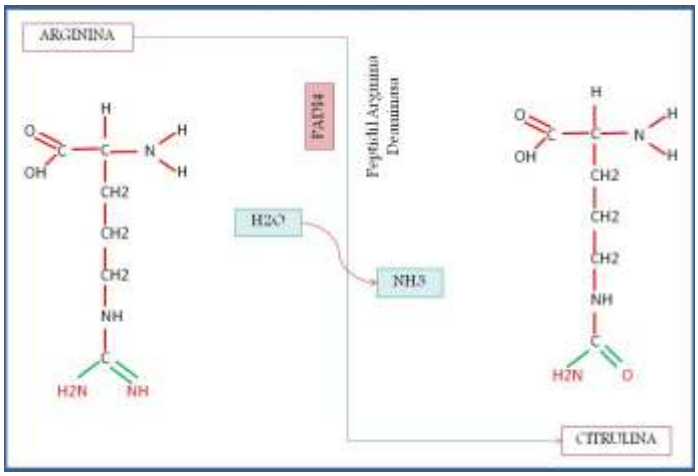


Figura 1. *Acción de la PADI4 sobre la Arginina*

La peptidil arginina deaminasa 4 (PADI4), retira un residuo amino del aminoácido arginina y añade un grupo carbonil tomado de una molécula de agua (H_2O) con síntesis final de Citrulina y liberación de un grupo amino.

en la cadena amino de la arginina por un grupo carbonil no cargado que genera un aumento en la afinidad por la secuencia del epítope compartido del HLA-DRB1 (1,5).

Las infecciones de tipo viral como *Epstein-Barr* y *Citomegalovirus*, y de tipo bacteriano como *Escherichia coli*, *Proteus* spp y *Mycoplasma* spp, han sido postuladas como desencadenantes de la autoinmunidad ya que sus proteínas de shock térmico (1,22) y, algunos residuos de DNA con hexanucleótidos ricos en guanina y citosina (CpG) no metiladas reconocidos por los Receptores Toll-Like 9 (12), podrían estar relacionadas con mimetismo molecular por similitud con la secuencia aminoacídica del "Epítope Compartido" cuya evidencia es la formación de inmunocomplejos que disparan la producción de autoanticuerpos contra la fracción Fc de las inmunoglobulinas y contra las proteínas citrulinadas (1,5). Así mismo, la infección periodontal por la bacteria *Porfiromonas gingivalis* que expresa altas cantidades de PADI4, es capaz de generar la citrulinización de péptidos de mamíferos y el desarrollo de autoinmunidad contra estos neopéptidos (5,6,11).

En referencia al sexo cabe anotar que los estrógenos, hormonas femeninas por excelencia, juegan un papel importante en el desarrollo de la patología ya que actúan como inmunomoduladores de la respuesta inmune proinflamatoria a través de sus receptores ERα y ERβ así (5,9):

1)Regulando de la liberación de citoquinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos (en especial IL- 1, IL-6 y TNFα).
2)Reduciendo la linfopoyesis de células T.
3)Estimulando la proliferación y diferenciación de las células T reguladoras.
4)Aumentando la producción de anticuerpos por las células B maduras.
5)Estimulando la supervivencia de las células B.

Esto, en concordancia con la edad de desarrollo de la enfermedad (mujeres en edad fértil) y el predominio en el género femenino (1,5); mientras que los andrógenos, que habían sido señalados como protectores de la enfermedad, a pesar de mostrar niveles inferiores a los normales no han mostrado una alteración significativa en los pacientes con AR (10). Más aún, en las mujeres es un factor protector la etapa de gestación mientras que, el periodo postparto constituye un factor de riesgo importante debido en gran parte a la producción elevada de prolactina (PRL) que resulta jugar un papel como molécula proinflamatoria (1,5,10,11).

Proceso inmunológico y desarrollo de la inflamación sinovial

El proceso inmunológico comienza con la migración de leucocitos al compartimiento sinovial, como consecuencia temprana de la enfermedad, mediado por la activación endotelial de la microvasculatura por mediadores inflamatorios (TNF-α, IFN-γ e IL-1 entre otros) (27), y la consecuente expresión de moléculas de adhesión (como integrinas y selectinas) y citoquinas (5). Se inicia con la acción de la amina oxidasa portadora de cobre 3 (AOC-3) sobre su sustrato en la superficie leucocitaria alterando el balance redox necesario para regular las señales de expresión de moléculas de adhesión leucocitarias y del endotelio (26); posteriormente, se inician la adherencia y rodamiento sobre el endotelio vascular, para lo cual, los leucocitos interactúan mediante la selectina L-selectina (CD62L) y el endotelio vascular mediante E-Selectina (CD62E) y P-Selectina (CD62P) con ligandos de carbohidratos en las membranas celulares recíprocas (26,27). Luego, un conjunto de quimioquinas (CXCL 1-11, CCL 1-7/19-23, XCL 1 y CX3CL 1) (27), que se encargan de fijar la adhesión además de quimioatraer más células inflamatorias, inducen la expresión de integrinas como Antígeno 1 asociado a la función del leucocito (LFA-1), Integrina de macrófago 1 (Mac-1) y Antígeno 4 de activación muy tardía (VLA-4) en los leucocitos (5,26,27) que, interactúan con sus ligandos endoteliales correspondientes como la molécula de adhesión plaquetaria al endotelio (PECAM-1) encargada de la migración transendotelial, la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) encargadas de la infiltración en la articulación (26,27).

La migración de leucocitos, junto a la hipoxia local, juega un papel importante en la neoangiogénesis y la disminución de la linfangiogénesis limitando así el egreso de las células inflamatorias (neutrófilos, mastocitos, macrófagos entre otros) y facilitando la concentración de estas mismas en el sinovio (5,13). Para esto, existe una familia de 5 factores de crecimiento vasculo-endotelial (VEGFs): VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F y el factor de crecimiento placentario (PlGF) (28), que al unirse a sus ligandos endoteliales VEGFR-1, VEGFR-3 y VEGF-3 con actividad tirosin-quinasa, producen señales intracelulares responsables de desencadenar angiogénesis y linfangiogénesis (27,28). La hipoxia, actuando a través de su receptor factor heterodimérico inducible por hipoxia (HIF-1 α/β), y las citoquinas (TNFα e IL-, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, GM-CSF) (27), desencadenan la liberación de VEGF por las células del sinovio (Fibroblastos, sinoviocitos, macrófagos sinoviales y musculo liso vascular) para activar a las células endoteliales y generar nuevos vasos sanguíneos a partir de

los existentes (27,28). El VEGF-A que actúa a través del VGFR-2 (28,29), induce proliferación, supervivencia y migración de células endoteliales además de, incrementar su permeabilidad para permitir la extravasación de más células inflamatorias (26,28,29). En contraste, los VEGF-C y VEGF-D interactuando a través de VEGFR-3 (28), cuya función es activar la migración y proliferación de las células endoteliales linfáticas para la formación de los sacos y vasculatura linfática (29). Sin embargo, el exceso de producción de ADAMTs que están en relación con la destrucción del cartílago (23), son capaces de unirse a VEGF-C alterando el estímulo para la fosforilación de VEGFR-3 responsable de la inducción de señales intracelulares para la linfangiogénesis (30).

Todo lo anterior, produce una reorganización profunda de la arquitectura sinovial, dejando ubicados a los macrófagos en la capa de revestimiento sinovial y alrededor de la vasculatura (12), y activando los fibroblastos que perpetúan la respuesta inflamatoria mediante la producción continua de citoquinas proinflamatorias y, un aumento de extravasación de células inflamatorias además de una disminución en la salida de las mismas debido a la desactivación de la linfangiogénesis por el proceso inflamatorio (Figura 2.) (5,9,29,30). Al final, la membrana sinovial hiperplásica, queda conformada por una capa superficial de fibroblastos sinoviales y macrófagos sobre una capa de infiltrado celular que consta de fibroblastos sinoviales, macrófagos, mastocitos, linfocitos T CD4+ (Th1 y Th17), linfocitos T CD8+, NK, linfocitos NKT, linfocitos B y células plasmáticas (23); demostrando así, la compleja interconexión que existe entre los mecanismos inmunológicos innatos y adaptativos en el desarrollo de la patogénesis de la AR (Figura 2).

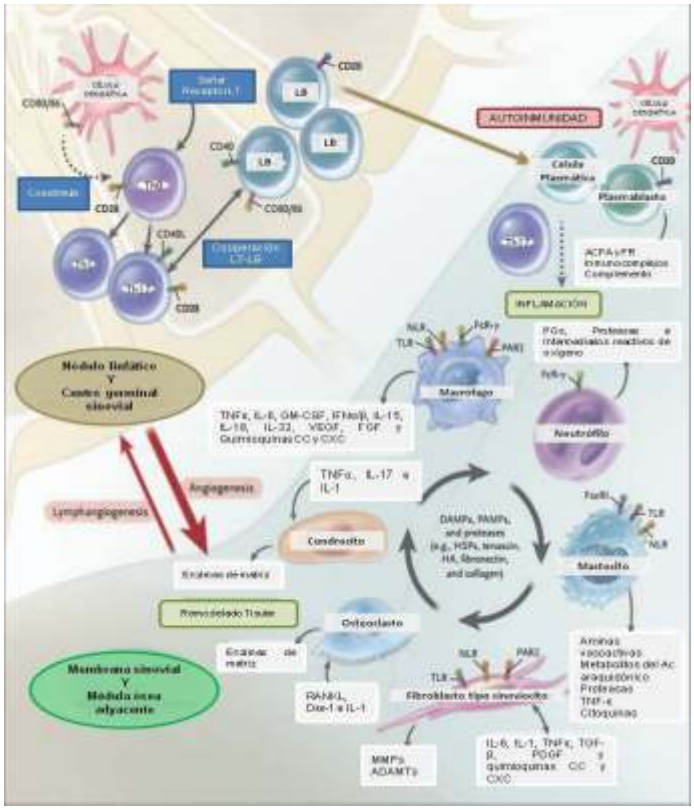


Figura 2. *Respuesta Inmune innata y adaptativa en AR.*

Tomado y modificado de McInnes I and Schett G. NEJM 2011

1) Primero en el nódulo linfático ocurre la interacción entre las células dendríticas, los linfocitos T y los linfocitos B que además son dependientes de coestimulación. Las células dendríticas, presentan la proteína citrulinada (autoantígeno), a los linfocitos T cooperadores que se diferencián en T efectoras Th1 y Th17 y posteriormente interactúan con linfocitos B induciendo su proliferación y activación desencadenando así la respuesta autoinmune. 2) En la membrana sinovial y la médula ósea adyacente, se integran las vías de respuesta inmunológica innata y adaptativa promoviendo la remodelación del tejido sinovial y la progresiva destrucción del mismo. Las interacciones entre las células inflamatorias (Linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos, mastocitos), condrocitos y osteoclastos junto a sus productos químicos moleculares inician la destrucción tisular de cartílago, y posteriormente hueso, dando inicio a la fase crónica de la enfermedad.

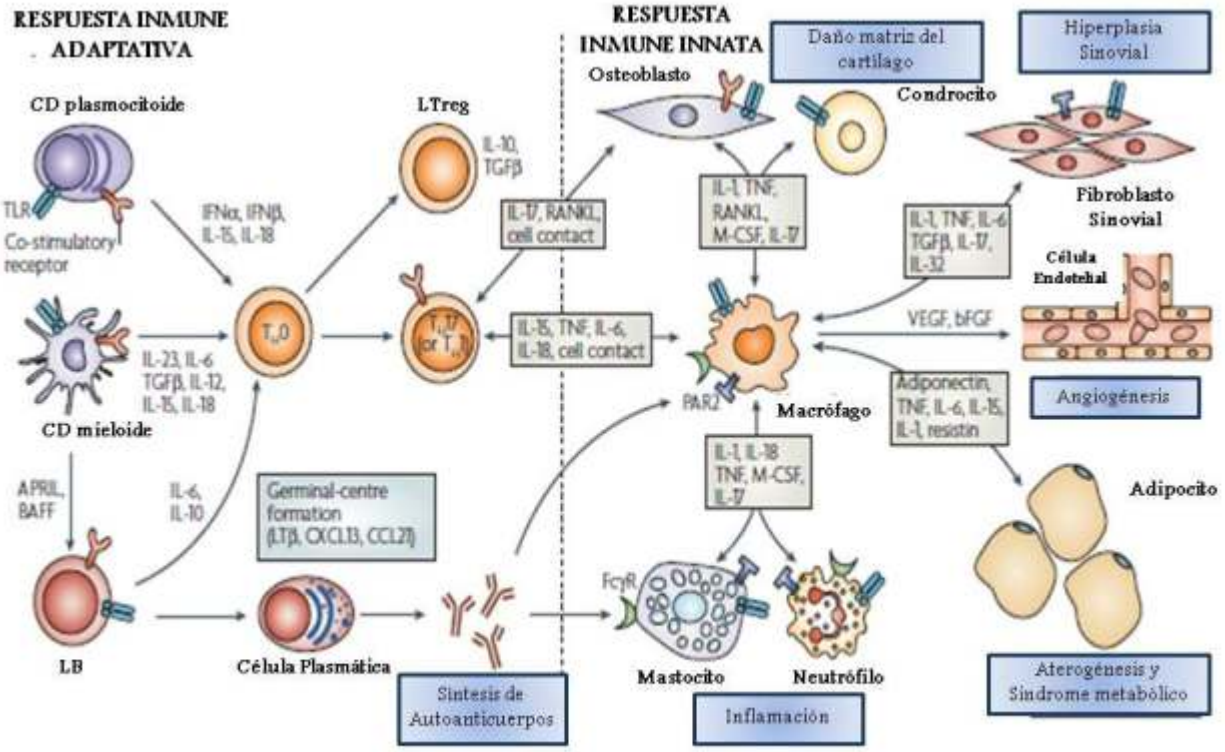


Figura 3. *Interconexión de los mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa en el desarrollo de la patogénesis de la AR. Tomado y modificado de McInnes I and Schett G. 2007.*

Las células que componen en la membrana sinovial reumatoide inflamada se ilustran en compartimientos separados para describir la respuesta inflamatoria innata y adaptativa. Se ilustran las vías activadas por citoquinas que activan a las células dendríticas (DCs), Células T (T-cell), Células B (B-cell) y macrófagos que soportan la expresión anormal de citoquinas que conduce a la activación de células efectoras que incluyen neutrófilos, mastocitos (mast cells) células endoteliales y fibroblastos sinoviales. Las manifestaciones clínicas de estas reacciones se ilustran en recuadros. APRIL: ligando inductor de proliferación; BAFF: factor de activación de linfocitos B; bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; CCL21: ligando 21 de la quimioquina CC; CXCL13: ligando 13 de la quimioquina CXC; FcγR: receptor Fc para IgG; IFN: interferón; IL: interleuquina; LTβ: linfotoxina β; M-CSF: Factor estimulante de colinias de macrófagos; PAR2: receptor 2 de la proteasa activada; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κβ; TGFβ: factor de crecimiento transformante β; Th: Linfocito T cooperador; TLR: receptor tipo Toll; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento vasculoendotelial.

Mecanismos Inmunológicos Innatos

La respuesta inmune innata, nuestra primera línea de defensa (12), consiste en factores preexistentes a la exposición a un antígeno tales como péptidos antibacterianos, las lectinas fijadoras de manosa (vía alterna del complemento), algunas citoquinas y células como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK (Natural Killer) y linfocitos Tγδ (12,13).

Respecto al complemento, se sabe que en los pacientes con AR, se activan tanto la vía clásica como la alternativa con predominio de esta última (12,13). Dentro del sinovio comprometido, se encuentran moléculas encargadas de regular los niveles de complemento como lo son la clusterina, vitronectina y la protectina (12); además, respecto a la vía clásica, se ha demostrado una disminución de las fracciones C3 y C4 del complemento (por consumo) (13) junto a un aumento de los derivados de C3 (C3a y C3b) y C5a suficiente para la inducción de quimioatracción de neutrófilos y la fuga de proteínas plasmáticas desde la microvasculatura sinovial adicionalmente con expresión marcada de receptor de C5a en macrófagos y fibroblastos (13). La vía alterna del complemento, o vía de lectinas, ha mostrado un rol importante en el control de la severidad de AR ya que, el hallazgo de un polimorfismo relacionado con bajos niveles de lectina ligadora de manosa mostró relación con el desarrollo de AR con aumento en la severidad de la sinovitis y la destrucción osteoarticular en población china (12).

Dentro del sinovio se encuentra gran variedad de células efectoras implicadas en la respuesta inmune innata, hacia la membrana sinovial predominan los macrófagos, los mastocitos y las Natural killer; mientras que, en el líquido sinovial, predominan los neutrófilos (5).

La activación de los macrófagos, y también las demás células de la inmunidad innata, puede ocurrir mediante receptores de reconocimiento de patrones, así (5,13): a) Los receptores de membrana Toll-Like (TLRs) 2, 3, 4, 8, 9 y 10 (2 y 4 principalmente) y, b) Los receptores NOD-like (NLRs) citosólicos que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos bacterias y virus y, patrones moleculares asociados a daño de origen endógeno (PAMPs o DAMPs respectivamente) (13). Otras vías de activación, para las células del sistema inmune innato, incluyen activación por citoquinas, interacción con células T, inmunocomplejos, partículas lipoprotéicas, agonistas del receptor X del hígado y el receptor 2 activado por proteasa (5).

Los macrófagos, células derivadas de monocitos circulantes, están presentes como dos poblaciones diferentes (CD14+CD16- y $CD14^{bajo}$CD16+) (13). En la AR, los macrófagos, son concentrados a nivel sinovial gracias al aumento en la quimiotaxis dada por la proteína quimiotáctica de monocitos-1 que se une al receptor CCR-2 de los monocitos CD14+CD16- que, al llegar al sinovio, comienzan la expresión de CD16, correspondiendo con el principio de predominio de la población $CD14^{bajo}$CD16+ en los pacientes (13); además, hay una reducción de la emigración del sitio de inflamación, un aumento en la proliferación local y la disminución en la apoptosis mediada por el aumento de IL-1β que produce diminución en la actividad del factor mediador de interacción Bcl-2 (BIM), miembro de la familia de proteínas proapoptóticas Bcl-2 (5,13).

La importancia de los macrófagos, es que, actúan como efectores centrales en el proceso de inflamación sinovial primero mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL-1, 6, 12, 15, 18 y 23), intermediarios reactivos de oxígeno (ROS), intermediarios de nitrógeno (RNS), producción de prostanoides y enzimas degradadoras de matriz asociadas a la población M1 o macrófagos activados clásicos proinflamatorios (5,12,13); así como, en segundo lugar, actúan en el proceso de fagocitosis y presentación antigénica (5). Cabe anotar, que la población predominante $CD14^{bajo}$ CD16+, se une a la IgG de los inmunocomplejos mediante el receptor CD16 o FcγIIIA y es capaz de inducir una mayor producción de TNFα (13).

Las células dendríticas (DCs) por su parte, actúan como presentadoras de antígenos a los linfocitos T vírgenes o en los tejidos locales (12,13). Existen 2 clases mayores: 1) DC clásicas de los tejidos linfoides o migratorias a tejidos no linfoides y, 2) DC plasmocitoides (13); cuyas proporciones, hablando de pacientes con AR, muestra marcado predominio de células plasmocitoides productoras de interferones (INFs) tipo I, TNFα e IL-12 que potencia la respuesta Th1.

Inicialmente en su estado inmaduro, las células dendríticas, reconocen estímulos exógenos y endógenos (5), la mayoría por estímulo de los TLR o inmunocomplejos, marcando un cambio en los receptores de quimioquinas que estimulan la maduración y migración de estas al tejido linfoide para realizar la presentación antigénica a los linfocitos T vírgenes y junto a la acción de las moléculas coestimuladoras CD80 y 86 sobre CD28, inducir la maduración antígeno específica de la célula T (12,13); y, en segunda instancia, pueden procesar y exponer el antígeno en el tejido local contribuyendo con la respuesta inflamatoria mediante la secreción de citoquinas TNFα, IL-1β e IL-6.

Los mastocitos contribuyen con la inflamación sinovial mediante la producción de aminas vasoactivas, quimioquinas y proteasas a través de la unión a TLRs, el supresor de tumorogenicidad 2, el receptor Fc γ y el receptor Fc ε (5); este último, en relación a que una parte de los anticuerpos anti-citrulinados son de clase IgE y pueden activar a los mastocitos (14). Los linfocitos Tγδ, importantes por su respuesta a proteínas de shock térmico (HSPs) por su similitud entre las derivadas humanas y de bacterias, contribuyen con el desarrollo de la AR evitando la eliminación de los macrófagos activados productores de citoquinas proinflamatorias (5,12).

Los neutrófilos, no solo contribuyen en el proceso de inflamación sinovial mediante la producción de prostaglandinas, proteasas e intermediarios de oxígeno (ROS) (5,12); sino que, son el centro de atención en la destrucción articular (12). Cuando son activados a través de sus receptores de tripéptidos Formil-metionin-Leucin-fenilalanina (fMLP) estos producen metabolitos de oxígeno con consumo de NADPH y liberan entonces el contenido de sus gránulos liberando metaloproteinasas responsables de la progresiva destrucción del cartílago articular y el hueso adyacente (12,13). Las células NK, que se ha demostrado están presentes en el sinovio reumatoide (12), aunque al activarse pierden sus marcadores de superficie son importantes como liberadoras de granzimas A y B y, perforinas involucradas en efectos citotóxicos también asociados a los linfocitos T CD8+ (13).

Otras líneas celular importantes en la patogénesis de la AR son los macrófagos residentes del sinovio y los sinoviocitos tipo fibroblastos (FLSs), células derivadas del tejido mesenquimal (5,15). Los FLSs durante la enfermedad adquieren un fenotipo semiautónomo caracterizado

principalmente por un incremento en la capacidad proliferativa y migratoria (hiperplasia sinovial), y la expresión elevada de citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, metaloproteinasas de matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (5). Además, los FLSs, contribuyen directamente a la destrucción del cartílago local y la cronificación de la inflamación articular promoviendo un microambiente favorable para las células efectoras de la inmunidad innata (13), y la supervivencia de células T y B mediante la producción de BlyS o factor activador de células B (15,17), y la organización de la respuesta inmune adaptativa (5).

Mecanismos Inmunológicos Adaptativos

La presencia de anticuerpos dirigidos contra elementos naturales del cuerpo, en los pacientes con AR, son claramente indicativos del papel central que tiene la respuesta inmune adaptativa en el desarrollo temprano de su patogénesis (5). Estos "autoanticuerpos", producidos por células plasmáticas secretoras de anticuerpos, están dirigidos contra elementos citrulinados por la PADI4 (como queratina, fibrinógeno, α-enolasa, fibronectina, colágeno tipo II, agrecán y vimentina) (5,6,18,23,25), antígenos carbamilados (Homocitrulinización de la lisina) y, el más antiguo de todos descrito en 1939, el factor reumatoideo contra la fracción Fc de la Inmunoglobulina G (5,6,14,17,18,23,25).

El sinovio de los pacientes con AR es rico en células mieloides y células dendríticas plasmocitoides que expresan citoquinas (de preferencia IL-12, 15, 18 y 23) (15), moléculas del HLA clase II y moléculas coestimoladoras necesarias para la activación de los linfocitos T CD4+ y la presentación antigénica (5), como se explicó en la sección anterior. Así mismo, se han identificado tanto linfocitos T CD4+ autorreactivos contra proteínas citrulinadas, ubicadas dentro del sinovio, como células T oligoclonales (23), reacciones de centro germinal e hipermutación de las células B1 que sugieren un proceso local antígeno específico mediado por células T CD4+ en colaboración con las células B1 (5,16).

Linfocitos B

Los linfocitos B, en los pacientes con AR, han mostrado evidencia de tener más funciones que sólo la producción de autoanticuerpos por su transformación en células plasmáticas (15); entre otras, reconocen antígenos, los procesan en péptidos antigénicos y lo presentan a los linfocitos T CD4+ a través del CMH tipo II (1,5,15), además de secretar TNFα, Linfotoxina, IL-6 e IL-10 (15).

La cooperación entre células T CD4+ y B CD5+ CD23- (Subpoblación B1) para la presentación antigénica y la subsecuente respuesta humoral (16,18), ocurre ya que las células B se encuentran en el sinovio en agregados de células T-B o tejido linfoide ectópico (centros germinales), para cuyo desarrollo, es condición *sine qua non* la presencia de células CMH clase II+ y la presencia de linfocitos B (15,23).

En estos centros germinales, se han determinado, niveles elevados de ligando de inducción de proliferación o factor de supervivencia de células B o APRIL (importante para el mantenimiento de los linfocitos B activos y el cambio de isotipo de anticuerpo) principalmente secretados por las células dendríticas (15,23,25), del estimulador de linfocitos B (BLyS) secretado por macrófagos y fibroblastos sinoviales (15,17,23), de quimioquinas CC y CXC que actúan a través de sus receptores (CXCL 13 y 21) y, la linfotoxina LT-β producida por los linfocitos T activados (5,15,23,25); lo cual, explica la activación de la respuesta humoral adaptativa luego del reconocimiento de los autoantígenos como el Colágeno tipo II, la α-enolasa citrulinada, vimentina citrulinada, fibrinógeno citrulinado y la peptidil arginina deaminasa entre otras (Tabla 2.) (17,20), por los linfocitos T CD4+, provocando la activación y producción de autoanticuerpos por los linfocitos B1, a través de su transformación en células plasmáticas, que además presentan una progresiva expansión clonal (5,9).

Tabla 2. Autoantígenos relacionados con la AR contra los cuales hay producción de autoanticuerpos.

Tomado y modificado de Bugatti and cols. 2014.

Auto-Antígenos
1. Fracción Fc de la IgG
2. Colágeno Tipo II
3. Glucosa 6 - Fosfato Isomerasa (GPI)
4. Glicoproteína 39 del cartílago humano
5. RA33 o Ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2
6. Fibrinógeno citrulinado
7. Vimentina citrulinada
8. α-Enolasa citrulinada
9. Proteína ligadora de inmunoglobulina (BiP)
10. Proteínas carbamiladas (CarP)
11. Peptidil arginina deaminasa 4 (PADI4)
12. Histonas
13. Enolasa derivada de *Porfiromonas gingivalis*
14. PADI derivada de *Porfiromonas gingivalis*
15. Calpastrina
16. Proteínas de shock térmico (hsp60-hsp90)

Los primeros autoanticuerpos detectados fueron los Factores Reumatoideos (FRs) (15,17,20), que no son más que inmunoglobulinas principalmente de tipo IgM aunque también en escasa cantidad IgG e IgA (20), producidos contra la porción Fc de la IgG con la desventaja de no ser específicos para la AR (18,20). Esfuerzos posteriores por encontrar un anticuerpo específico para la AR, dieron fruto con el hallazgo de los anticuerpos contra péptidos citrulinados (1,6,18), que mostraron gran especificidad con la enfermedad (20), y no solo están relacionados con los genes de alelos de riesgo HLA-DR (6,18); sino que, se utilizan como predictores del curso agresivo de la enfermedad (18) y suelen ser con mayor frecuencia isotipos IgG e IgA con una pequeña porción de IgE (6,14,18).

Los autoanticuerpos secretados, desde las células plasmáticas derivadas de linfocitos B1 (16), forman y extienden la formación de inmunocomplejos que conducen a la activación de células DC clásicas y linfocitos B, de manera T independiente (5,14,15), por vía de diversos receptores como TLRs, FcR para la fracción Fc del anticuerpo, CR1 y CR2 para el complemento (también conocidos como CD21 y CD35) y el BCR de su superficie (15,17,18).

Linfocitos T

En la AR, los linfocitos Tfh (DC4+ foliculares) (32), son esenciales para inducir la producción de anticuerpos específicos contra las moléculas propias reconocidas como antígenos (20,22), responsables de la patogénesis en la enfermedad. Luego del reconocimiento del antígeno propio por las células presentadoras de antígeno, su procesamiento y presentación a través de las proteínas del CMH, principalmente clase II, se produce la activación, expansión clonal y diferenciación de linfocitos T CD4+ de memoria y efectores Th1 y Th17 (5,14,19); estos últimos (convertidos en Tfh), inducen la activación de los linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos (19,20).

Las principales poblaciones de linfocitos T involucradas en la patogénesis de la AR, incluyen: 1) las células T vírgenes producidas en el timo con disminución gradual al pasar de los años (19), 2) las células TCD4+ de memoria doble positivas CD45RA+/CD45RO+, con subpoclaciones CD4+ CD45RO+: a) CD27- efectoras y b) CD27+ de memoria central (19,21); y, 3) las células de memoria efectoras CD4+ CD28 null que producen altos niveles de IFNγ y son altamente citolíticas (19).

La naturaleza de la pérdida de tolerancia en las enfermedades autoinmunes es determinada por las señales de coestimulación a las que son sometidos los linfocitos T durante el reconocimiento de un antígeno para la selección de tolerancia o desarrollo de inmunidad (19,22). Convencionalmente se considera que, la AR, es mediada por células T CD4+ de tipo Th1 en predominio sobre Th2 dado el hallazgo de niveles elevados de INF-γ e IL-4 (1,5,19,22,23). Sin embargo, la presencia de niveles elevados de factor de crecimiento transformante B (TGF-β) derivado de macrófagos y células dendríticas así como las interleuquinas IL-1B, 6, 21 y 23 (5,23), proveen un medio adecuado para la diferenciación hacia el linaje Th17 y la supresión de las células T reguladoras ofreciendo una descripción más precisa del proceso inflamatorio permanente característico de la AR (14,19,23).

Los linfocitos T CD4+ de linaje Th17, son en sí proinflamatorios y, tienen un papel importante en el desarrollo de autoinmunidad sistémica y órgano específica (5,14,19). En concordancia con estos hallazgos, hay predominio de citoquinas IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) cuya sinergia, promueve la activación de fibroblastos y condrocitos (5,9).

Los linfocitos T CD8+, se han detectado en la capa del manto de los centros germinales neoformados en el sinovio y, se ha visto que expresan IFNγ, CD40L y linfotoxina LT(1,2,23). Esta última, expresada como heterotrímero de superficie, que activa los fibroblastos sinoviales que expresan receptor para la linfotoxina β (5,23).

También, durante el desarrollo de la AR se han identificado linfocitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+ (21,23), que están relacionados con el aumento del tiempo de desarrollo y la disminución de la severidad de la enfermedad (14,19,21); sin embargo, en la AR, hay una elevada expresión de CD25 por los Treg ya que no son capaces de controlar a las CD4 efectoras puesto que estas últimas están expuestas a un estímulo activador persistente y se tornan menos susceptibles a la regulación (21,23).

Perfil de Citoquinas

Son muchas las citoquinas que han sido identificadas y relacionadas con la patogénesis de la AR (6,9,12); y, cada una de ellas, es estratégicamente secretada para cumplir un papel específico estimulador o represor de los mecanismos inmunológicos que desencadenan la inflamación progresiva y permanente, la destrucción articular y las diferentes alteraciones sistémicas características de la AR (Tabla 3) (5,23).

Unas de las principales citoquinas involucradas son el Factor de Necrosis Tumoral α (TNFα) y la interleuquina 1 (IL-1), producidas por los linfocitos T activados y las células NK (12,23-25), que están implicadas en la amplificación de la diferenciación y activación de osteoclastos además d perpetuar la respuesta inflamatoria (5). Además, el TNFα

Tabla 3. *Citoquinas involucradas en la patogénesis de la AR. Tomado y modificado de McInnes I and Schett G. 2007 y 2011.*

IL: interleuquina; GAG: glicosaminoglicanos; PGs: prostaglandinas; MMPs: metaloproteinasas; ONS: óxido nítrico Sintetasa; CD: Células dendríticas; NK: natural killer; AGL: ácidos grasos libres; Acs: anticuerpos; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; TIMP: metaloproteinasa inhibidora de tejido; ON: óxido nítrico; COX: ciclooxigenasa; DTH: hipersensibilidad tardía; Møs: macrófagos; FbS: fibroblastos sinoviales; Ig Inmunoglobulina; CEs: células endoteliales; LT: linfocito T; LB: linfocito B.

CITOQUINA	CÉLULA PRODUCTORA	EFECTO
IL-1α/IL-1β	Monocitos, LB, FbS,	↑Citoquinas de FbS, quimioquinas, MMPs, liberación de PG y ONS; ↑citoquinas de monocitos, PGs y ONS; activación de osteoclastos; ↓ síntesis de GAG, ↑ ONS, MMPs y agrecanasas; inducen expresión de molécula de adhesión por las CEs.
IL-18	Monocitos, PMNs, CD, plaquetas y CEs.	Induce la diferenciación de LT (Th1+IL -12, Th2+IL-4); activa las NK e induce liberación de citoquinas y su citotoxicidad; ↓síntesis de GAG por los condrocitos, expresión de ONS; induce liberación de citoquinas y expresión de moléculas de adhesión por los monocitos; activación, liberación de citoquinas y migración de PMNs; proangiogénico para CEs.
TNF	Monocitos, LT, LB, Mastocitos, FbS, Osteoblastos	↑ activación, liberación de citoquinas y PGs por los monocitos; marcaje, apoptosis, explosi ón oxidativa y liberación de citoquinas por PMNs; ↓la síntesis de colágeno y la proliferación de FbS, ↑su liberación de citoquinas y MMPs; efectos endocrinos; ↑liberación de AGL por los adipocitos.
LT- α/ LT-β	LT, Monocitos y FbS	Desarrollo de órganos lin foides periféricos; actividades biológicas similares a TNF.
RANK-L	Células estromales, Osteoblastos y LT.	Estimula la resorción ósea mediante diferenciación y proliferación de osteoclastos; Modula las interacciones LT-CD.
BAFF	Monocitos, LT y CD.	Proliferación y supervivencia de LB, producción de Acs y cambio de isotipo Ig; Co-estimulación de LT.
APRIL	Monocitos y LT	Proliferación de LB.
IL-17A	Th17 y FbS	↑Liberación de citoquinas y MMPs por los FbS; osteoclastogénesis; hematopoyesis; ↓síntesis de GAG por condrocitos; ↑producción de citoquinas por linfocitos.
IL-12	Møs y CD	Proliferación y maduración de células Th1; citotoxicidad por NK y LT; Activación de LB.
IL-23	Møs y CD	Proliferación de células Th17.
IL-7	FbS, monocitos?	Expansión y sobrevida de LT; activación de Møs; regulación de la hematopoyesis; regulación tímica; maduración de las células NK.
IL-15	Monocitos, FbS, mastocitos, LB, PMNs, CD.	Quimioquinesis de LT; mantenimiento y activación de la memoria; diferenciación de LB y cambio de isotipo Ig; activación y citotoxicidad por NK; activación de FbS; activación/supresión de Møs dosis dependiente; activación, expresión de moléculas de adhesión y e stallido oxidativo por PMNs.
IL-10	Monocitos, LT, LB, CD, CEs.	↑liberación de citoquinas, PGs y ONS por Møs, ↓liberación de especies reactivas de oxígeno; liberación de citoquinas, ↓expresión de CMH, inducción de anergia por los LT, funciones efectoras y maduración de Treg; ↓activación y liberación de citoquinas por las células dendríticas; ↓la liberación de colágeno y MMPs por FbS; ↑ cambio de isotipo Ig.
IL-6	Monocitos, LT, LB, FbS.	Proliferación y producción de Acs por LB; hematopoyesis y trombopoyesis; proliferación, diferenciación y citotoxicidad por LT; ↑ respuesta de fase aguda hepática; ↑efectos neuroendocrínos.
Oncostatina M	Monocitos y LT activadas.	Diferenciación de megacariocitos; ↑liberación de citoquinas y TIMP por los FbS; ↑reactantes de fase aguda; ↑inhibidores de

secretado por los macrófagos (5,23,24), induce activación de las células endoteliales y la angiogénesis, así como la activación y supervivencia de los fibroblastos, la sensibilización de los receptores del dolor y la producción de Møs-CSF por las células del fluido sinovial para promover la osteoclastogénesis (5,23,25).

Además de lo anterior, el TNF, inhibe la diferenciación y función de los osteoblastos mediante inducción del Homólogo de dickkopf -1 (DKK-1) que actúa como proteína bloqueadora de la formación de hueso y cartílago (23).

La interleuquina 12 (IL-12) que es producida por los macrófagos y las células dendríticas, activa la secreción de interferón gamma (IFNγ) por los linfocitos Th1 y las células NK (12,24,25). Sus niveles séricos se relacionan con la actividad de la AR evaluado objetivamente mediante el conteo de articulaciones dolorosas, el conteo de articulaciones con derrame y los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) (5,12,24).

La interleuquina 15 (IL-15), producida por los macrófagos, las células dendríticas, las células endoteliales y los fibroblastos sinoviales (23), actúa como quimioatrayente de los linfocitos T vírgenes y de memoria (12) convirtiéndose en uno de los vínculos entre el sistema inmune innato y adaptativo.

La Interleuquina 18 (IL-18), que es producida por los macrófagos sinoviales, estimula la producción de IFNγ por las células Th1 y TNFα por los macrófagos para activar a los neutrófilos (12); además, induce la producción de leucotrieno tipo 4 (LTB4) y óxido nítrico por los macrófagos sinoviales promoviendo la inhibición de la caspasa 1 logrando así la regulación de la producción de IL-18. La IL-18, actúa en conjunto con las IL-15 y 12 para activar a las células Th1 y células NK, tornándolas productoras de TNFα e IL-1 (12). Además, incrementa la producción de la quimioquina RANTES cuyo efecto es la sobreproducción de IL-6 que, junto con la óxido nítrico Sintetasa, son mediadores de la regulación a la alta de los genes de MMPs (28).

La IL-6, una citoquina primordial en la patogénesis de la AR (23-25), ha mostrado un incremento de manera dosis dependiente en respuesta a la presencia de los péptidos citrulinados (9) y es la responsable crítica en la estimulación de los linfocitos B para la producción de los autoanticuerpos además de coestimular (junto con el factor de crecimiento transformante beta, IL-1B e IL-23), la diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia linaje Th17 (6,9,17). Es imperativa la sinergia entre IL-6 y TGFβ para el desarrollo del linaje Th17 ya que, en presencia de niveles bajos de IL-16, el TGF induce la diferenciación de las células T a Treg (23).

La gran mayoría de las células T infiltradas en el sinovio se han identificado como linaje CD4+Th17 y linfocitos Tγδ productoras de IL-17 (32), una citoquina proinflamatoria de producción restringida al sinovio inflamado, que promueve la liberación de otros mediadores proinflamatorios por las células presentes en el sinovio como fibroblastos, macrófagos, monocitos y condrocitos (9,22,25); además, fortalece el desarrollo de la artritis inducida por colágeno, la diferenciación de osteoblastos en osteoclastos, la liberación al alza de RANKL favoreciendo el proceso de osteoclastogénesis (9,23,25) y, establece y fortalece el proceso de angiogénesis (22). Esta, hace que células como los neutrófilos, monocitos y fibroblastos sinoviales, entren en proceso de diferenciación, maduración, activación y liberación de citoquinas proinflamatorias (23). Es importante resaltar que, las IL-17 e IL-18, juegan un papel importante en la sobreexpresión de VEGF implicado en el aumento de la angiogénesis durante el desarrollo de la AR (28).

La Interleuquina 22, miembro de la familia IL-10, una citoquina proinflamatoria asociada a los macrófagos y regulada por los niveles de TGF (23). Otra citoquina de importancia, que amplifica y perpetúa la inflamación, es la IL-10 producida entre otras por los linfocitos B activados (15,18).

La linfotoxina β, cuyo receptor puede hallarse en los fibroblastos sinoviales, es importante ya que promueve la liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y GM-CSF), quimioquinas (CCL 2 y 5) y metaloproteinasas de matriz (MMP 1 y 3) (23,25). Otra sustancia, con propiedades tipo citoquina, es la osteopontina. La unión de esta a integrinas y CD 44 hace que actúe de manera autocrina y paracrina como factor amplificador en la liberación de citoquinas proinflamatorias, en particular la IL-1 (23).

Las últimas 2 citoquinas, involucradas recientemente por sus funciones biológicas distintivas (5,23), son la proteína del grupo box 1 de alta motilidad (HMGB1) con actividad proinflamatoria directamente implicada en la degradación del cartílago; y, la MIF (Factor inhibidor de la migración de macrófagos), que actúa sobre los macrófagos sinoviales induciendo la liberación de citoquinas y prostaglandinas (como la E2), y regulando la supervivencia de los macrófagos sinoviales mediante p53.

En cuanto a las citoquinas inhibidoras, IL-2, IL-4, IL-10, IL11 y la antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA) expresadas por las células sinoviales, no se encuentran en concentraciones locales suficientes para mediar una regulación sobre las citoquina proinflamatorias sobrexpresadas (23,25).

Inflamación sinovial y daño estructural asociado

El sinovio inflamado, disminuye la síntesis de moléculas con efecto protector como la lubricina, una molécula necesaria para mantener las características de la superficie del cartílago articular (5). En un sinovio hiperplásico, rico en FLSs y con disminución de lubricina, se promueve la adhesión a la superficie del cartílago y su invasión por los FLSs cuya síntesis de metaloproteinasas promueve el desensamble del colágeno tipo II y la degradación de los agrecanes (1,5,23), y como consecuencia, se genera pérdida de glicosaminioglicanos y deficiencia en la retención de agua culpables de la alteración en la integridad del cartílago y la disfunción biomecánica articular directa.

Cabe resaltar que la capacidad de regeneración del cartílago articular es naturalmente limitada y, los condrocitos, bajo la influencia de la citoquinas proinflamatorias en especial IL-1β, IL-18, IL-17A y TNF, no solo disminuyen más su capacidad de condrogénesis sino que producen desintegrinas con motivos de trombospondina (ADAMTS), también inducidas por VEGF (28), y metaloproteinasas (MMPs) entrando luego en apoptosis (5,23), que junto a los fibroblastos que entran en estado catabólico y liberan metaloproteinasas (MMPs), determinan la destrucción de la superficie del cartílago articular (Figura 4.) (5).

Con la perpetuación de la inflamación sinovial y la destrucción progresiva del cartílago, la exposición ósea a las influencias de citoquinas como el Møs-CSF (producido por células mesenquimales sinoviales y Th1) y, el ligando del receptor activador de NF-κβ llamado RANKL (cuya principal fuente son los linfocitos B1 sinoviales, fibroblastos y linfocitos T activados efectores CD4+ Th1) (17,23), que en conjunto promueven la diferenciación de osteoclastos al igual que los autoanticuerpos contra la vimentina citrulinada (estos a partir de monocitos) (17), incentivan la invasión de osteoclastos a la superficie del periostio adyacente al cartílago dañado donde su maquinaria enzimática ácida termina en la destrucción del tejido mineralizado evidenciada como pozos profundos de resorción ósea (5,17,23).

La progresiva erosión ósea, al comprometer el hueso cortical, deja acceso al sinovio en la médula ósea ocasionando progresiva inflamación que termina en el remplazo de la grasa medular por infiltrados de linfocitos T y B, denominado pannus; en otras palabras, se crea un tejido de granulación o una capa de tejido fibrovascular compuesta por células mesenquimales y derivadas de la médula ósea que causan destrucción del cartílago y erosión ósea progresivas (5,23).

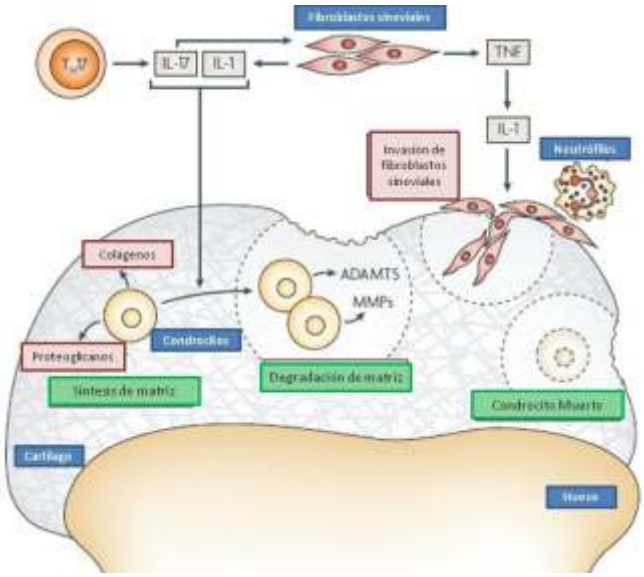


Figura 4. *Destrucción del cartílago articular por fibroblastos sinoviales y condrocitos. Tomado de McInnes I and Schett G. 2007*

La degradación del cartílago es un proceso de varios pasos que se basa en la liberación de de enzimas que degradan la matriz como las metaloproteinasas (MMPs) y las agrecanasas (ADAMTS), Las citoquinas IL-1 e IL-17 inducen en los condrocitos un cambio en el patrón de síntesis de las moléculas de la matriz a síntesis en enzimas que degradan la matriz. Adicionalmente, los fibroblastos inician la síntesis de enzimas que degradan la matriz e invaden al cartílago cuando son activados por las citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1. Por otro lado, la muerte del condrocito es otro eslabón en el daño del cartílago, formando una laguna vacía y privando al cartílago de la habilidad de rellenarse de matriz.

Conclusiones

La Artritis Reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica y crónica, dirigida principalmente contra el tejido de la membrana sinovial que es considerada un problema de salud pública a nivel mundial.

Se caracteriza por la destrucción del cartílago y el hueso con la progresiva aparición de deformidades articulares, inflamación e hiperplasia sinovial, producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados.

Es causal de altos índices de incapacidad y ausentismo laboral; además, está asociada con altos costos directos e indirectos para el país, una mala calidad de vida y la muerte prematura de los pacientes.

El desarrollo de la AR implica una interrelación compleja entre factores genéticos, ambientales, de género u hormonales y otros dentro de los cuales se identifican la enfermedad periodontal, el sobrepeso y la obesidad, los antecedentes perinatales y los antecedentes gestacionales.

El proceso inmunológico comienza con la migración de leucocitos al compartimiento sinovial mediado por la activación endotelial de la microvasculatura por mediadores inflamatorios (TNF-α, IFN-γ e IL-1 entre otros) y la expresión de moléculas de adhesión (como integrinas y selectinas) y citoquinas.

La migración de leucocitos junto a la hipoxia local, juega un papel importante en la neoangiogénesis y la disminución de la linfangiogénesis limitando la salida de las células inflamatorias (neutrófilos, mastocitos, macrófagos entre otros) y facilitando la concentración de estas mismas en el sinovio.

La membrana sinovial hiperplásica, queda conformada por una capa superficial de fibroblastos sinoviales y macrófagos sobre una capa de infiltrado celular que consta de fibroblastos sinoviales, macrófagos, mastocitos, linfocitos T CD4+ (Th1 y Th17), linfocitos T CD8+, NK, linfocitos NKT, linfocitos B y células plasmáticas.

La respuesta inmune innata, en AR, consiste en factores preexistentes a la exposición a un antígeno tales como péptidos antibacterianos, las lectinas fijadoras de manosa (vía alterna del complemento), algunas citoquinas y células como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK (Natural Killer) y linfocitos Tγδ.

La presencia de anticuerpos dirigidos contra elementos naturales del cuerpo, en los pacientes con AR, son indicativos del papel que tiene la respuesta inmune adaptativa en el desarrollo de su patogénesis.

Los autoanticuerpos, producidos por células plasmáticas secretoras de anticuerpos, están dirigidos contra elementos citrulinados por la PADI4 (como queratina, fibrinógeno, α-enolasa, fibronectina, colágeno tipo II, agrecán y vimentina), antígenos carbamilados y el factor reumatoideo contra la fracción Fc de la Inmunoglobulina G.

Son muchas las citoquinas que han sido identificadas y relacionadas con la patogénesis de la AR, cada una de ellas, estratégicamente secretada para cumplir un papel específico estimulador o represor de los mecanismos inmunológicos característicos de la AR.

Las principales citoquinas involucradas en la patogénesis de la AR son TNFα, IL-1, Møs-CSF, IL-12, IFNγ, IL-15, IL-18, IL-6, IL-1β, IL-23, TGFβ, IL-17, RANKL, VEGF, IL-22, IL-10 y quimioquinas (CCL 2 y 5) y metaloproteinasas de matriz (MMP 1 y 3).

El sinovio inflamado, disminuye la síntesis de moléculas con efecto protector, donde se promueve la adhesión a la superficie del cartílago y su invasión por células inflamatorias productoras de metaloproteinasas que desensamblan el colágeno y degradan agrecanes y glicosaminioglicanos culpables de la alteración en la integridad del cartílago.

Los condrocitos, bajo la influencia de la citoquinas proinflamatorias disminuyen su capacidad de condrogénesis y producen desintegrinas (ADAMTS) y metaloproteinasas (MMPs), que junto a los fibroblastos que entran en estado catabólico y liberan metaloproteinasas (MMPs), determinan la destrucción de la superficie del cartílago articular.

La destrucción progresiva del cartílago, deja al hueso bajo influencia de citoquinas proinflamatorias que promueven la diferenciación de osteoclastos que invaden la superficie del periostio adyacente al cartílago dañándolo con su maquinaria enzimática ácida.

La progresiva erosión ósea deja acceso del sinovio a la médula ósea ocasionando progresiva inflamación con remplazo de la grasa medular por infiltrados de linfocitos T y B, denominado pannus.

Referencias

1. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. AJMC. 2012;18(13Supp):295-302.
2. ASOREUMA. Guías para el tratamiento de la

artritis reumatoidea. Bogotá D.C, Colombia. Exlibris Editores S.A. 2007.
3. Ministerio de Salud y Protección social, Colciencias, Instituto de evaluación tecnológica en Salud. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá, Colombia. Ministerio de Salud y Protección social. 2014.
4. Imboden J, Hellmann D, Stone J. Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology. McGraw Hill Educatión. 3rd Edition. 2013
5. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. NEJM. 2011;365:2205-2219.
6. Cheng S, Street S, Alan C, Capìni C, Ramnoruth S, Nel H, et al. T-cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R118.
7. Gamarra AI, Quintana G, Restrepo J. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología. Rev Col Reum. 2006;13(1):21-47.
8. Entezami P, Fox D, Clapham P, Chung K. Historical perspective n the etiology of Rheumatoid Arthritis. Hand Clin. 2011;27(1):1-10.
9. Islander U, Jochems C, Lagerquist M, Forsblad H, Carlsten H. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone. Mol Cell Endocrinol. 2011; 335(1):14-29.
10. Cutolo M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors?. Arthritis Res Ther. 2009;11(5):126-128.
11. Ruiz V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales n la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2012;8(6):342-350.
12. Falgarone G, Jaen O, Boissier M. Role for Innate immunity in Rheumatoid Arthritis. Joint Bone Spine. 2005;72:17-25.
13. Gierut A, Perlman H, Pope R. Innate immunity and Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(2):271-296.
14. Klareskog L, Amara K, Malmström V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2014;26:72-79.
15. Martinez L, Brezinschek H, Burmester G, Dörner T. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: Rationale of B cell-directed therapy. Autoimm Rev. 2006;5:437-442.
16. Merino M, Gruppi A. Origen y desarrollo de linfocitos B1: Una población celular involucrada en defensa y autoinmunidad. Medicina. 2006;66:165-172.
17. Bugatti S, Vitolo B, Coporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in Rheumatoid Arthritis: From pathogenic players to Disease biomarkers. BioMed Res Int. 2014;2014:1-14.
18. Maseda D, Bonami R, Crofford L. Regulation of B lymphocytes and plasma cells by innate immune mechanisms and stromal cells in rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(6):747-762.
19. Ponchel F, Vital E, Kingsbury S, El-Sherbiny Y. CD4+ T-cell subsets in rheumatoid arthritis. Int J Clin Rheumatol. 2012;7(1):37-53.
20. Steiner G. Auto-Antibodies and Autoreactive T-Cells in Rheumatoid Arthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;32:23-35.
21. Fournier C. Where do T cells stand in Rheumatoid Arthritis?. Joint Bone Spine. 2005;72:527-532.
22. Isaacs J. Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future. Rheumatology. 2008;47:1461-1468.
23. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2007;7(6):429-442.
24. Brennan F, McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 2008;118(11):3537-3545.
25. Niu X, Chen G. Clinical Biomarkers and Pathogenic-Related Cytokines in Rheumatoid Arthritis. J Immunol Res. 2014; 2014:7.
26. Palmer G, Gabay C, Imhof B. Leukocyte migration to rheumatoid joints: Enzymes take over. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2707-2710.
27. Szekanecz Z, Koch A. Vasculas involvement in rheumatic diseases: "vascular rheumatology". Arthritis Res Ther. 2008;10: 224-233.
28. Malemud C. Growth hormone, VEGF and FGF: Involvement in rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2007;375:10-19.
29. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. Curr Opin Cell Biol. 2009; 21:154-165.
30. Inagaki J, Takahashi K, Ogawa H, Asano K, Hatipoglu O, Cilek M, et al. ADAMTS1 inhibits lymphangiogenesis by attenuating phosphorylation of the lymphatic endothelial cell-specific VEGF receptor. Exp Cell Res. 2014; 323(2):263-275.
31. Anaya J, Delgado A, Martin J, Granados J. Epidemiología genética de la Artritis Reumatoide. Biomédica. 2006;26:562-584.
32. Serrano A. Células colaboradoras (Th1, Th2 y Th17) y reguladoras (Treg, Th3, NKT) en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2009;5(S1):1-5.

MANEJO DE VIA AREA EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON ANOMALIAS CRANEOFACIALES CONGENITAS

Sebastián Herrera[1], Tatiana Muñoz[1], Miguel Prada[2]*

Resumen

La vía aérea difícil es un problema al que se tienen que enfrentar muchos médicos todos los días, tanto en ocasiones de urgencia como en el ámbito quirúrgico; pero este problemas se hace aun mayor cuando se trata de un paciente pediátrico ya que no se tiene un completo conocimiento acerca de los cambios anatómicos de la vía aérea y en casos más especiales sobre las diversas patologías de origen genético que hacen que la intubación se haga difícil, a partir de esto se han desarrollado diferentes protocolos y métodos para manejar estas situaciones mejorando las condiciones en el quirófano. En el presente artículo se hace una revisión acerca de la anatomía, embriogénesis y manejo inicial de la vía a área difícil en el paciente pediátrico basándose en cuatro síndromes congénitos que pueden representar el mayor número de casos encontrados para dicho problema.

Palabras Claves: Vía Aérea Difícil, Disostosis Craneofacial, Pediátrico, Síndrome Genético.

AIRWAY MANAGEMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CONGENITAL CRANIOFACIAL ANOMALIES

Abstract

The difficult airway is a problem that many doctors have to face every day, sometimes both in an emergency and surgical field; but this problem becomes even greater when it comes to a pediatric patient because it does not have complete knowledge about the anatomical changes of the airway and in more special cases of various diseases of genetic origin that makes intubation difficult, from this there have been developed different protocols an methods to handle these situations improving the conditions in the operation room. In this paper we made a review about anatomy, embryogenesis and initial management of the difficult airway in pediatric patients based on four congenital syndromes that may represent the largest number of cases found for this problem becomes.

Keywords: Difficult Airway, Craniofacial Dysostosis, Pediatric, Genetic Syndrome.

[1] Estudiante Medicina X semestre, Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada
[2] Residente Cuarto Año del programa de Anestesiología, Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá Colombia
[*] Correspondencia: Juan Sebastián Herrera, sebastian.hr94@hotmail.com, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 No 49– 00, Bogotá, Colombia

Introducción

Anestesiólogos, pediatras y médicos de urgencias son a diario retados al momento de manejar la vía aérea de un paciente pediátrico, ya que su anatomía, fisiología y tamaño es diferente a la de un adulto, y este reto se vuelve aun mayor a la hora de ventilar o intubar a un paciente con una anomalía craneofacial congénita, como el síndrome de Pierre Robbins, Treacher Collins, Goldenhar y Crouzon. El profesional a cargo debe conocer adecuadamente las variaciones anatómicas que presentan estas anormalidades, hacer una evaluación previa y crear un plan adecuado que le permita disminuir al máximo las complicaciones y dificultades relacionadas.

El desconocimiento y la falta de preparación puede llevar a una imposibilidad del manejo de vía aérea después de la inducción anestésica previo a una cirugía y en urgencias terminando en hipoxia debido al alto consumo de oxígeno y baja tolerancia a la apnea, siendo esta la principal causa de paro cardiorrespiratorio en el paciente pediátrico. En esta revisión se resumen los aspectos más importantes relacionados con el difícil manejo de la vía aérea en niños y en aquellos con patologías congénitas, características fisiológicas y anatómicas, dispositivos usados para el abordaje y protocolos.

Anatomía de Vía Aérea en Pediatría

La anatomía de la vía aérea en los niños es un factor indispensable para el manejo anestésico de esta misma (1). Las principales diferencias encontradas, se presentan en los infantes y neonatos (2), la lengua es más grande y ocupa un mayor lugar en la boca presentándose con macroglosia en pacientes con algunas anomalías craneofaciales, el aumento en el tejido linfoide puede ser causa de obstrucción de la vía área en los niños especialmente entre los 4-7 años (3,4), la laringe es más pequeña y se encuentra dirigida cefálicamente a nivel de C3 y C4, la epiglotis es más curvada en forma de "u", es más corta y blanda y sus aritenoides son grandes en comparación con la apertura glótica y hay una reducción progresiva del tamaño desde el hioides al cricoides siendo esta la parte más delgada, por lo que la laringe presenta una forma cónica o de embudo (1,5).

En los neonatos la forma de su occipucio prominente puede ocasionar una flexión parcial de la cabeza la colocación de una toalla debajo de su espalda puede mejorar la visualización de la glotis durante la intubación, (en los niños mayores la colocación de una toalla debajo de la cabeza mejora la visualización de la glotis y la alineación de los ejes) (Figura1) (6,5), ellos tienen una pared torácica que aumenta su trabajo respiratorio, las fibras musculares del diafragma son menos eficientes llevándolos a la fatiga y apnea si es mayor el trabajo respiratorio, además que el consumo de oxigeno del neonato es de 6 ml/kg y del adulto es de 3 ml/kg lo que significa que una obstrucción de la vía aérea en el neonato producirá una falla respiratoria más rápidamente que en un adulto (7,8).

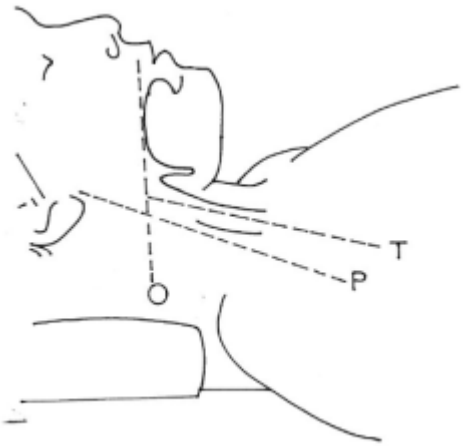


Figura 1. *Reposicionamiento de los ejes, por medio de la colocación de una almohada debajo de la cabeza en el paciente pediátrico, O: eje de alineación oro faríngeo, P: eje de alineación faríngeo, T:eje de alineación traqueal. Modificado de Verghese T Cherian, Rebecca Jacob. Reconocimiento y Manejo de la Vía Aérea Difícil en Pediatría. Cap 9; 91-100*

Embriología de Vía Aérea

Bóveda Craneal y Base de Cráneo

El cráneo se desarrolla a partir una estructura denominada el neurocráneo membranoso y cartilaginoso.

El neurocráneo membranoso da lugar a los huesos planos del cráneo (bóveda craneal) que forma de borde a borde las suturas y fontanelas y el cartilaginoso o condrocráneo forma la base del hueso occipital, esfenoides, etmoides y las porciones del hueso temporal (9).

La base del cráneo compone el piso para la bóveda craneana y un techo para la cara.

Cara

El vicerocráneo se deriva principalmente de los dos primeros arcos branquiales y forma la cara.

Hacia la tercera y cuarta semana del desarrollo las células de la cresta neural que se encuentran en la placa y la superficie compuestas de ectodermo migran hacia los dos primeros arcos branquiales del mesodermo, la migración masiva de estas células y sus interacciones dan como resultado el desarrollo facial.

Aquellas células que forman el proceso frontonasal se derivan desde el pliegue prosencéfalo y migran una distancia relativamente corta a medida que pasan a la región nasal mientras que las células que forman el mesénquima de los procesos maxilares y mandibulares tienen una mayor distancia y por ende mucho más tiempo para migrar, ya que deben moverse en los arcos branquiales, donde rodean las placas musculares mesodérmicas y contribuyen en la formación de la cara (9).

La prominencia frontonasal se desarrolla de una manera cráneo-caudal del mesodermo, bajo la influencia del tejido de la cresta neural, y da lugar a las placodas nasales. Hacia los 33 días más o menos crestas en forma de herradura se desarrollan alrededor de los placodas nasales, llamadas las prominencias nasales mediales y laterales.

Entre la quinta y octava semana, los hoyos nasales se forman en el piso de las placodas nasales y las prominencias maxilares aumentan de tamaño y crecen medialmente. Esto mueve las prominencias nasales mediales hacia el plano medio, y el surco entre la prominencia nasal lateral y la prominencia maxilar desaparece durante la fusión, completando de este modo la "piedra angular".

La boca primitiva o estomodeo aparece como una ligera depresión en la superficie ectodermo, separados por la membrana orofaríngea. Esta membrana se rompe a aproximadamente a los 24 a 26 días de gestación, y el intestino primitivo a continuación, se comunica con la cavidad amniótica (9).

La superficie de la lengua se deriva principalmente del primer arco branquial con contribuciones importantes del tercer y cuarto arcos, de ahí su compleja inervación por el nervio facial en los dos tercios anteriores (aquella porción formada por la división mandibular del primer arco branquial) y el hipogloso (la parte formada por el tercer arco branquial).

La masa muscular de la lengua surge principalmente de somitas occipitales, explicando la inervación del nervio hipogloso (XII) de la musculatura de la lengua.

El labio superior está formado por la fusión de las prominencias maxilares con las prominencias nasales mediales. Las prominencias nasales laterales no forman parte del labio superior, sino más bien, forman el ala de la nariz. El segmento intermaxilar en la porción central de la zona del labio superior se compone de tres partes: el componente labial, que forman el surco nasolabial, un componente maxilar asociado con los cuatro incisivos, y un componente palatino, que se convierte en el paladar primario.

El desarrollo del paladar sirve para dividir el complejo nasomaxilar de la cavidad oral. Los procesos palatinos avanzan en dirección medial de los procesos maxilares del primer arco branquial, la fusión en la línea media en una secuencia anterior-posterior que se une con el premaxilar y el tabique nasal en desarrollo forma dicho complejo (9).

La formación del paladar blando es un crecimiento continuo del borde posterior de estos procesos, que finaliza con la formación y fusión de las dos mitades de la úvula.

La nariz se origina en el ectodermo craneal, y se desarrolla posteriormente en la prominencia frontonasal, con las placodas nasales emparejadas para ser reconocidas durante la tercera semana del desarrollo.

La parte superior de la nariz se forma a partir de los procesos nasales laterales, mientras que la parte inferior de la cavidad nasal es incompleta hasta que los procesos maxilares se fusionan y crecen delante y hacia dentro para fusionarse con los procesos nasales mediales.

Las cavidades nasales se extienden posteriormente durante el desarrollo y se fusionan con los procesos palatinos, que posteriormente se adelgazan y forman la membrana que los separa de la cavidad oral. Hacia el día 38 de desarrollo, la membrana se rompe y forma las coanas (fosas posteriores).

El sistema branquial

En el embrión se desarrollan una serie de arcos, bolsas, surcos y membranas en la región del futuro cuello. Estas estructuras constituyen el aparato branquial y forman parte del intestino anterior; en fases sucesivas se reordenan para formar nuevas estructuras o involucionar (10).

Hay 6 pares de arcos branquiales de origen mesodérmico, enumerados de I a VI en sentido cráneo-caudal, los cuales están separados externamente por 4 surcos o hendiduras branquiales de origen ectodérmico e internamente por cuatro bolsas branquiales o faríngeas, de origen endodérmico. Al final de la cuarta semana de gestación, son visibles en la superficie del embrión los cuatro primeros pares de arcos branquiales (I-IV). Los arcos V y VI son poco desarrollados y no visibles (11).

Arcos Branquiales

Primer Arco Branquial

Conocido como cartílago de Meckel, su parte anterior da el origen de la futura mandíbula, y su parte posterior a los huesos del oído medio (martillo y yunque), que se desarrollan por osificación endocondral.

Se forman los músculos de la masticación como el masetero, temporal, pterigoideo externo e interno, y otros como milohioideo, vientre anterior del digástrico, tensor del tímpano y tensor del velo del paladar.

Las arterias desparecen en su mayoría pero contribuyen a formar las arterías maxilares y las carótidas externas (12).

Segundo Arco Branquial

Conocido como cartílago de Reichert, produce en su parte dorsal el estribo, la apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, y en la parte superior el cuerno menor del hueso hioides (12,13).

Tercer Arco Branquial

Contribuyen a la porción inferior del cuerno mayor del hioides, músculos estilofaringeo, la arteria carótida interna y el nervio glosofaríngeo (12).

Cuarto y Sexto Arco Branquial

Los cartílagos se fusionan para formar los cartílagos laríngeos, excepto la epiglotis. Se forman los músculos estriados del esófago, constrictores de la faringe, laríngeos intrínsecos, elevador del velo del paladar y cricotiroideo. La arteria derecha del IV arco forma la parte proximal de la arteria subclavia derecha. La arteria izquierda del VI arco, forma la arteria pulmonar izquierda y el ductus y la derecha, la arteria pulmonar derecha (13).

Bolsas Branquiales

La primera bolsa branquial desarrolla el seno tubotimpánico, convirtiéndose en la cavidad del oído medio y el antro mastoideo. Esta conexión se alarga conectándose con la faringe formando la trompa de Eustaquio cuya parte distal hace contacto con la primera hendidura participando en la formación de la membrana timpánica (13).

La segunda bolsa branquial desarrolla la amígdala palatina, pero parte de ella permanece como la fosa amigdalina. El endodermo de la segunda bolsa branquial se convierte en el epitelio de la superficie de la amígdala y el revestimiento de sus criptas (12).

El endodermo de la parte dorsal de la tercera bolsa branquial diferencia en las paratiroides inferiores, y las partes ventrales se unen para convertirse en el timo (12).

El endodermo de la cuarta bolsa branquial se diferencia en las glándulas paratiroides superiores, y las partes ventrales desarrollan las células parafoliculares que secretan calcitonina de la glándula tiroides (12,13).

Hendiduras Branquiales

La primera hendidura branquial forma del oído externo, que es la única estructura normal a surgir de una hendidura branquial.

Cuando se fusiona el arco II con el arco VI, se entierran los arcos III y IV y sus hendiduras, dejando un espacio que se llama seno cervical de Hiss, el cual normalmente desaparece con el crecimiento y desarrollo ulterior, pero cuya persistencia es el origen de la mayoría de los quistes branquiales y fístulas (12,13).

La Laringe

Desarrollo del sistema respiratorio comienza aproximadamente a las 3 semanas de gestación con la formación del tubo laringotraqueal de la pared ventral del intestino anterior.

El tubo laringotraqueal normal crece más rápido que el esófago, que se forma a partir del crecimiento caudal del intestino anterior, crece caudalmente en el mesodermo esplácnico en la superficie ventral del intestino anterior, dividiéndose en derecho e izquierdo lo que da lugar a los pulmones primitivos.

La epiglotis se empieza a formar a partir de la eminencia hipobranquial del tercero y cuarto arco hacia los 32 días de gestación.

Los pliegues ariepiglóticos se desarrollan a partir de los límites laterales del cuarto arco a lo largo de una línea desde la eminencia hipobranquial (epiglotis) a la eminencia aritenoides del sexto arco.

Los cartílagos cricoides y tiroides comienzan a desarrollarse antes de los cartílagos aritenoides y comienza la condrificación hacia la 7 semana de gestación.

Con el desarrollo de los cartílagos tiroides, la glotis se profundiza y las cuerdas vocales verdaderas quedan alineadas dentro de las láminas de la tiroides (12).

Evaluación de la Vía Aérea

La vía aérea difícil se puede definir por la incapacidad para producir un sello para la ventilación, o la incapacidad para ventilar con los dispositivos convencionales, e intubación difícil como aquella en la cual se hacen tres o más intentos o

Tabla 1. *Derivados del aparato branquial, según el número de arco, bolsa y hendidura faríngea.*

APARATO BRANQUIAL Y SUS DERIVADOS			
	Arcos **Mesodermo**	**Bolsas Faríngeas** **Endodermo**	**Hendiduras** **Ectodermo**
I	Mandíbula, huesos del oído medio (martillo y yunque), nervio trigémino, músculos de la masticación	Oído medio Trompa de Eustaquio	Conducto auditivo externo
II	Estribo, apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, porción superior del hioides, músculos de la expresión facial, nervio fácil y vestibulococlear	Amígdalas palatinas	Seno cervical de Hiss
III	Porción inferior del hioides, los músculos estilofaringeos, la arteria carótida interna y el nervio glosofaríngeo	Paratiroides inferiores Timo	Seno cervical de Hiss
VI	Cartíl ago tiroides, arco aórtico, subclavia derecha, y músculos laríngeos, nervio vago	Paratiroides superiores Células parafoliculares	Seno cervical de Hiss
V – VI	Músculos laríngeos, constrictor de la laringe, nervio espinal		Seno cervical de Hiss

una obvia anormalidad que posiblemente requerirá dispositivos avanzados para el manejo de vía aérea (14,15).

Para la evaluación de vía aérea difícil, los indicadores usados en la práctica adulta no han sido validados totalmente en los niños aun así hay estudios que comparan diferentes predictores y evalúan el valor de su uso en los pacientes pediátricos, es así como en un estudio hecho por Mehmet y col., (16) en Turquía se tomaron 250 pacientes, entre 5 y 11 años y se evaluaron 4 indicadores de vía aérea difícil, la escala de Mallampati modificada (MM), el test de mordida de labio superior (TMSL), distancia tiromentoniana (DT) y radio de altura de distancia tiromentoniana (RATM). Encontraron que el MM era el indicador más fuerte entre los cuatro para predecir una vía aérea difícil, obteniendo una especificidad y una sensibilidad de 76.92% y 95.54% respectivamente, mientras que TMSL obtuvo una sensibilidad y especificidad de 69.23% y 97.32%, RATM tuvo un punto de corte de 23.5 cm con 57.69% de sensibilidad y 86.61% de especificidad, DT 5.5 cm de punto de corte con sensibilidad de 61.54% y especificidad de 99.11%, siendo así los dos primeros indicadores los más posiblemente tengan valor dentro de la predicción de vía aérea difícil en el paciente pediátrico (17).

Un estudio realizado por Anurag (17) en 100 pacientes entre 1 y 5 años comparando 9 indicadores para predecir ventilación difícil y dificultad en la intubación endotraqueal, descubrió que el MM en este grupo etario no tenía un valor de predicción adecuado para ventilación difícil tampoco para laringoscopia e intubación endotraquial obteniendo un valor de p de 0.800 y 0.192. En cambio los indicadores que

tuvieron una p significativa, fueron para ventilación difícil, la edad (p=0.011), distancia entre incisivos (p=0.007), circunferencia del cuello (p=0.02) y distancia esterno-mentoniana (p=0.01) y para laringoscopia e intubación endotraquial fue edad (p= 0.017), mejor visión orofaríngea (0.008) (18).

En la evaluación de vía aérea pediátrica , es importante una historia clínica y examinación adecuada que nos permita descubrir factores asociados a un vía aérea difícil como la presencia de rinorrea, apnea, estridor , voz ronca, experiencias anestésicas anteriores, enfermedades pulmonares, la posición al dormir, la apertura de la boca durante el llanto, identificación de disnea, retracciones, fascies dismorficas, anomalías craneofaciales, síndromes genéticos con malformaciones faciales, entre los principales Pierre Robbins, Trecher Collins ,Crouzon y Goldenhar (19-21).

Durante el crecimiento la dificultad en el acceso de una vía aérea en un paciente con anomalías craneofaciales, puede ser más fácil o más difícil, dependiendo del síndrome a tratar. En el caso del síndrome de Treacher Collins a medida que crece el manejo de la vía aérea será más trabajoso esto debido a que su micrognatia de base se acentúa con la edad, en cambio en el síndrome de Pierre Robbins entre más grande, su paladar habrá sido cerrado y su mandíbula habrá crecido siendo más fácil acceder a la vía aérea, en el caso de niños con mucopolisacaridosis, con la edad habrá un incremento en el deterioro de la función cardiopulmonar y un aumento de los tejidos blando así haciendo más difícil el manejo de la vía aérea (22-24).

Síndrome de Treacher Collins

También denominado disostosis mandibulofacial, es una anomalía craneofacial congénita que ocurre 1 entre 10.000 a 50.000 nacidos. Es una enfermedad autosómica dominante, debido a una alteración en el crecimiento del primer arco branquial debido a una mutación del gen TCOF1 (78-93%) y en POLR1C y POLR1D (8%). Ida Man en 1943 mencionó que las características del síndrome de Treacher Collins se deben a una interrupción del tejido óseo en el mesodermo en la 5 semana de gestación (25,26).

Se caracteriza por la presencia de micrognatia, hipoplasia maxilar, mandibular, y faríngea con obstrucción de vía aérea superior y difícil intubación además presenta características faciales como fisuras palpebrales inclinadas lateralmente, muescas en parpados inferiores, coloboma, atresia de coanas, boca pequeña, paladar hendido, atresia de los componentes auditivos tanto internos como externos, paladar hendido e incompetencia velofaringea. La presencia de anormalidades en la articulación temporomandibular y la presencia de cifosis basilar en base de cráneo a medida que crecen contribuyen a una ventilación e intubación difícil, además estos pacientes tienden a desarrollar más edema laríngeo y faríngeo en el periodo postoperatorio (26,27).

Varios dispositivos y técnicas se han utilizado con éxito para el manejo de vía aérea en estos pacientes generalmente usados en cirugía de corrección de paladar hendido o cirugías plásticas en general, como intubación bajo fibrobroncoscopia, uso de mascara laríngea (ML) intubación con fibra óptica a través de ML, y traqueotomía como último recurso (27-29).

Síndrome de Pierre Robbins

Inicialmente enseñado por St. Hilaire en 1822, por Fairbain en 1846, y por Shukowsky en 1911. Pierre Robin, un estomatólogo francés, informó por primera vez la asociación de micrognatia con glosoptosis en 1923; paladar hendido no era parte de su descripción original, pero se añadió en una posterior el informe publicado en 1934 (30).

La secuencia de Pierre Robin es un síndrome del desarrollo caracterizado por micrognatia, paladar hendido, y glosoptosis que en condiciones normales se produce esporádicamente, pero también puede ser familiar, en cuyo caso el modo de herencia es autosómica dominante (31).

El evento desencadenante principal se desconoce pero la mayoría de los casos se cree que es el resultado de la hipoplasia de la mandíbula que se produce antes de la novena semana del desarrollo, lo que ocasiona el desplazamiento de la lengua hacia atrás evitando el cierre del paladar que se produce a las 11 semanas de vida fetal produciendo paladar hendido (32).

La etiología de dicha secuencia no es bien conocida aun, pero mecanismos genéticos como duplicaciones, translocación y las mutaciones en los cromosomas 1 a 6, 10 a 13, y de 16 a 18 regiones en el cromosoma 2 (2q24.1-33.3), el cromosoma 4 (4q32-qter), el cromosoma 11 (11q21-q23.1) y el cromosoma 17 (17q21-q24.3) y el oligohidramnios han llegado a relacionarse fuertemente con dicho síndrome, otros posibles causantes son las enfermedades del tejido conectivo (33).

En los pacientes con Pierre Robbins, el proceso de intubación se vuelve más fácil a medida que pasan los años ya que muchos pacientes hacen un "catch up" del crecimiento mandibular siendo este más prominente, pero en algunos la mandíbula permanece igual de pequeña lo que

dificulta este procedimiento. Para el manejo anestésico se puede traccionar la lengua con una pinza o con una sutura, en otras ocasiones se requiere una posición prona (preferiblemente supino) pero hace el manejo más difícil, también se puede utilizar una vía aérea nasofaríngea y en muchos casos la necesidad de una glosopexia que consiste en fijar la lengua al labio inferior para que la tracción anterior mejore la obstrucción de la vía aérea (21,30,34).

Síndrome de Crouzon

Este desorden genético, descrito en 1912, se presenta como un síndrome raro con una incidencia muy baja con una prevalencia de 1:60000 nacidos vivos, es una condición autosómica dominante que se debe a la mutación del gen FGF-R2, asociado al locus del cromosoma 10q25 sin asociación a un sexo especifico. Se caracteriza por un cierre prematuro de las suturas de la base del cráneo, la órbita y los huesos maxilares, las manifestaciones orofaciales de esta enfermedad incluyen hipoplasia del tercio mediofacial, puente nasal deprimido, exoftalmos, hipertelorismo, queratitis, atrofia óptica, retrusión de la frente y orbitas, prognatismo paladar hendido, siringomielia, sordera conductiva, fusión cervical de C2-C3 Y C5-C6, en un bajo porcentaje se puede encontrar acantosis nigricans (35,36).

Este síndrome se diagnostica temprano en la infancia, su presentación en la edad adulta es inusual. Estos pacientes se ven sometidos a diferentes cirugías de reconstrucción facial, siendo desafiante para el anestesiólogo el manejo de vía aérea durante cirugías en las que se utiliza anestesia general debido a sus múltiples anormalidades faciales y del cuello, quizá la anestesia regional pudiera ser una posibilidad para el manejo anestésico de este tipo de paciente pero se dificulta debido a la fusión de vertebra, presencia de escoliosis y de estenosis del canal vertebral en el caso de acantosis nigricans. Una alternativa entonces para el manejo anestésico neuroaxial de estos pacientes es los bloqueos regionales ciáticos y femorales en el caso de cirugías de miembro inferior (37,38).

La obstrucción de la vía aérea puede presentarse temprano en la inducción esto debido a la cavidad oral hipoplasica, y el bloqueo por la lengua , por lo que hay que estar preparados para cualquier eventualidad es por esto que se debe contar con equipo como tubos naso y orofaringeos pero en especial la máscara laríngea (LMA). Muchos de los pacientes con síndrome de Crouzon utilizan arcos de corrección lo que hace casi imposible la laringoscopia por lo que la máscara laríngea es el método de elección. Presentan apneas del sueño sin llegar a menudo al distress respiratorio agudo (35,39).

El manejo de la vía aérea en el paciente con síndrome de Crouzon debe ser integral y completo con la necesidad de personal especializado como un segundo anestesiólogo acompañante, un cirujano otorrinolaringólogo, mascara laríngea, tubo oro y nasotraqueal, video laringoscopia o fibrobroncoscopio (35,40).

Síndrome de Goldenhar

También conocido como displasia óculo-auriculo-vertebral, se identificó por el médico alemán Carl Ferdinand Von Arlt en 1845 y Goldenhar en 1952 quien definió el síndrome con mayor claridad (41).

Su incidencia es de 1 en 3500 a 5.000 nacidos vivos y la relación hombre-mujer de este síndrome es de 3:2, el patrón de herencia, no es aun bien conocido, en la mayoría de los casos ocurre al azar y sin causa aparente, sin embargo en algunos casos los antecedentes familiares como labio y/o paladar hendido, dimorfismos auriculares, mentón pequeño, problemas óseos entre otros puedes sugerir un patrón autosómica dominante o recesivo (42).

Consisten en defectos del primer y segundo arco branquial que dan lugar a un cuadro polimalformativo consistente en una disostosis craneofacial en la que se observan anomalías oculares, en las vértebras cervicales, malformaciones de los pabellones auriculares, microtia unilateral, asimetría facial, micrognatia, quistes dermoides peribulbares, alteraciones de la cavidad oral como hendidura palatina y alteraciones linguales.

Otras alteraciones que se pueden encontrar aunque en un menor porcentaje son agenesia de la arteria carótida interna, estenosis del conducto auditivo externo, atresia de esófago en un 5% de los casos, entre otras (43).

Manifestaciones urológicas como riñones ectópicos y/o condensados, agenesia renal, reflujo vesicoureteral, obstrucción de la unión pieloureteral, la duplicación uretral y riñón poliquistico (44).

Cuando el síndrome involucra malformaciones principalmente de la mandíbula, la boca, los oídos, y en la mayoría de los casos se afecta un solo lado del cuerpo el trastorno se denomina como microsomía hemifacial. Si las anomalías de las vértebras y/o los ojos también están presentes, la enfermedad a menudo se llama el síndrome de Goldenhar (45).

Otros estudios sugieren que la perturbación de las células de la cresta neural es la causa de la enfermedad, la influencia de

factores como el medio ambiente, ingestión de sustancias toxicas como la cocaína, el ácido retinoico y el tamoxifeno, la diabetes materna, debido a un suministro vascular anormal del primer y segundo arco branquial. Otros autores sugieren que la enfermedad es resultado de la interacción de muchos genes más los factores ambientales es decir un tipo de herencia multifactorial (46).

Estos múltiples defectos pueden resultar en restricción en la apertura de la boca limitación a la extensión y flexión del cuello, dificultad en la formación del sello para ventilar adecuadamente, esto debido a la asimetría que puede empeorar medida que pasa el tiempo.

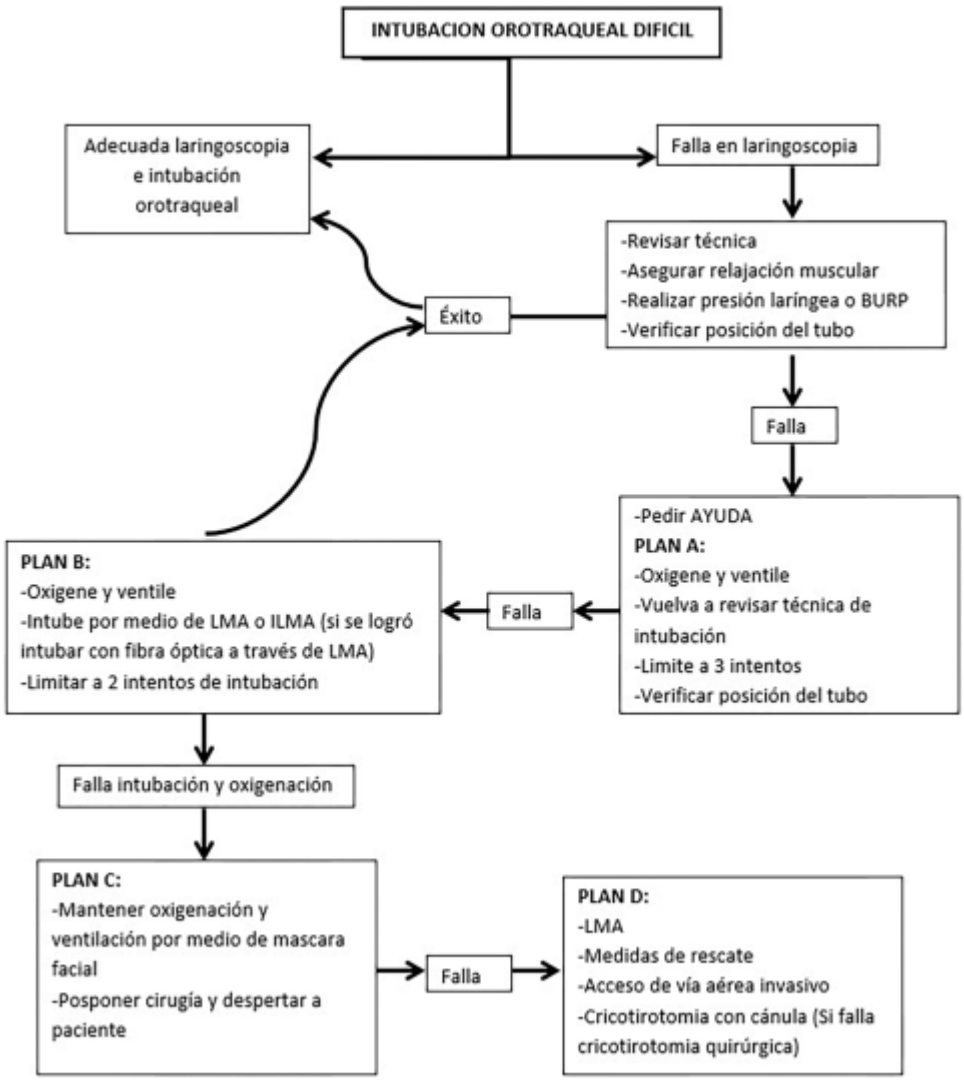


Figura 2. *Algoritmo vía aérea difícil. Desarrollado por autoría propia.*

Conclusiones

El manejo de vía aérea en los pacientes con anomalías craneofaciales siempre será un reto para el profesional de la salud, pero gracias a los avances tecnológicos y médicos se han desarrollado mecanismos y protocolos que unifican el manejo lo hacen más seguro y evitan mayores complicaciones gracias a esto hoy en día es mucho más fácil acceder a la vía aérea en ellos. La anatomía y la conformación de la vía aérea en los niños difiere en muchos aspectos respecto al adulto y es de especial cuidado y es deber del médico conocer a fondo estas diferencias y evitando así eventos adversos que puedan comprometer la vida del paciente.

Referencias

1. Ríos Á, Gómez L, Aguirre O, Ocampo F. The pediatric airway: Concepts to bear in mind during anesthetic management. Colomb J Anesthesiol. 2012;40(3):199–202.
2. Osses H. Vía aérea difícil en pediatría. Rev Chil Anest. 2010;39:125–32.
3. Garrido C, Flores S, Pérez C. Diferencias anatomofuncionales y endoscópicas entre la vía aérea del niño y la del adulto. Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. 2007;20:142–8.
4. Nargozian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. Paediatr Anaesth. 2004;14:53–9.
5. Cherian V, Jacob R.Reconocimiento y Manejo de la Vía Aérea Difícil en Pediatría. Entendiendo la anestesia pediatrica. Segunda edicion. New Delhi: BI Publication; 2010;91–100.
6. Adewale L. Anatomy and assessment of the pediatric airway. Paediatr Anaesth. 2009;19:1–8.
7. Neumann R, Von Ungern B. The neonatal lung - Physiology and ventilation. Paediatr Anaesth. 2014;24:10–21.
8. Ramesh S, Jayanthi R, Archana S. Paediatric airway management: What is new? Indian J Anaesth. 2012;56(5):448–53.
9. Holzman R. Anatomy and embryology of the pediatric airway. Anesthesiol Clin North America. 1998;16(4):707–27.
10. Waldhausen J. Branchial cleft and arch anomalies in children. Semin Pediatr Surg. 2006;15(2):64–69.
11. García C, O'Brien A, Villanueva E, Otero J. Anomalías congenitas del aparato branquial: estudio de imágenes. Rev Chil Radiol. 2007;13(3):147-53.
12. Pérez V, Wiehoff A. Patología del aparato branquial. Radiologia. 2000;42(1).
13. Mandell D. Head and Neck Anomalies Related to the Branchial Apparatus. Otolaryngol Clin North Am. 2000;33(6):309–1332.
14. Ondik M, Kimatian S, Carr M. Management of the difficult airway in the pediatric patient. Oper Tech Otolaryngol Neck Surg. 2007;18:121–6.
15. Brambrink A, Braun U. Airway management in infants and children. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005;19(4):675–97.
16. Inal M, Memi D, Sahin SH, Gunday I. Comparison of different tests to determine difficult intubation in pediatric patients. Brazilian J Anesthesiol (English). 2014;64(6):391–4.
17. Aggarwal A, Sharma K, Verma U. Evaluation of "difficult airway predictors in pediatric population" as a clinical investigation. J Anesth Clin Res. 2012;3(11):1–5.
18. Navaratnarajah J, Black A. Assessment and management of the predicted difficult airway in babies and children. Anaesth Intensive Care Med. 2012;13(5):226–33.
19. Leighton S, Drake A. Airway considerations in craniofacial patients. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2004;16:555–66.
20. Nishikawa H, Pearman K, Dover S. Multidisciplinary management of children with craniofacial syndromes with particular reference to the airway. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67:91–3.
21. Cheryl K. Gooden. The Congenital Difficult Airway In Pediatrics. Anesthesiology news guide to airway management. 2014.
22. Chen Y, Wu K. Airway Management of Patients With Craniofacial Abnormalities: 10-year Experience at a Teaching Hospital in Taiwan. J Chinese Med Assoc. 2009;72(9):468–70.
23. Nargozian C. The difficult airway in the pediatric patient with craniofacial anomaly. Anesthesiol Clin North America. 1998;16(4):839–52.
24. Sorolla J. Anomalías craneofaciales. Rev. Med. Clin. Condes. 2010;21(1):5–15.
25. Boku A, Hanamoto H, Kudo C, Morimoto Y, Sugimura M. Airway Management for Treacher Collins Syndrome with Limited Mouth Opening. Open Journal of Anesthesiology. 2013;3:90–2.
26. Goel L, Bennur S, Jambhale S. Treacher-collins syndrome-a challenge for anaesthesiologists. Indian J Anaesth. 2009;53(1501):496–500.
27. Lin T, Soo L, Chen T, Lu I, Hsu H Te, Chu KS, et al. Perioperative airway management in a child with Treacher Collins syndrome. Acta Anaesthesiol Taiwanica. 2009;47(1):44–7.
28. Wheeler M. Management strategies for the difficult pediatric airway. Anesthesiol Clin North America. 1998;16(4):743–61.
29. Umegaki T, Murao K, Asai T, Shingu K. The Laryngeal Mask Airway for exchange of a nasal for an orotracheal tube in a patient with Treacher Collins syndrome. J Clin Anesth. 2007;19:467–9.
30. St-Hilaire H, Buchbinder D. Maxillofacial pathology and management of Pierre Robin sequence. Otolaryngol Clin North Am. 2000;33(6):1241–56.
31. Vipulananthan N, Cooper T, Witmans M, El-Hakim H. Primary aerodigestive presentations of Pierre Robin sequence/complex and predictive factors of airway type and management. Int J

Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;14–8.
32. Evans K, Sie K, Hopper R, Glass R, Hing A, Cunningham M. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. Pediatrics. 2011;127(5):936-48.
33. R S, a MP. Role of SOX9 in the Etiology of Pierre-Robin Syndrome. Iran J Basic Med Sci. 2013;16(5):700–4.
34. Yao C, Wang J, Tai Y, Tsai T, Wu J. Successful management of a neonate with Pierre-Robin syndrome and severe upper airway obstruction by long term placement of a laryngeal mask airway. Resuscitation. 2004;61:97–9.
35. Kam P. Anaesthetic management of a patient with crouzon syndrome. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(5):369–74.
36. Bowling E, Burstein F. Crouzon syndrome. Optometry. 2006;77:217–22.
37. Rosenthal S, Caballero N, Drake A. Otolaryngologic Manifestations of Craniofacial Syndromes. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45(3):557–77.
38. Gray T, Casey T, Selva D, Anderson P, David D. Ophthalmic sequelae of Crouzon syndrome. Ophthalmology. 2005;112:1129–34.
39. Doyle D, Arellano R. Upper airway diseases and airway management: a synopsis. Anesth Clin North Am. 2002;20:767–87.
40. Katzen J, McCarthy J. Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia. Otolaryngol Clin North Am. 2000; 3(6):1257 –84.
41. Rabah M, Shawkya S. Goldenhar syndrome with skin tags on the chest wall. Egypt J Med Hum Genet. 2011;12(2):217–20.
42. Wilson GN BMJ. Trisomy 9 mosaicism: another etiology for the manifestations of Goldenhar syndrome. Craniofac Genet Dev Biol. 1983;3(4):313–6.
43. Ottaviano, Giuseppina, Ferdinando Calzolari AM. Goldenhar syndrome in association with agenesia of the internal carotid artery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71(3):509–12.
44. Ritcheya M, Norbecka J, Huanga C, Keatinga M. Urologic manifestations of Goldenhar syndrome. Urology. 1994;43(1):88–91.
45. Guerrero R, López D, Benítez I. Manejo anestésico para la cirugía de atresia de esófago en un neonato con síndrome de Goldenhar. Brazilian J Anesthesiol. 2015:65(4):298-301.
46. Rodríguez I, Palacios J. Severe axial anomalies in the oculo–auriculo–vertebral (Goldenhar) complex. Am J Med Genet. 1993;47(1):69–74.

CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS C: SU PRESENTACIÓN Y ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Diana A. Yasnó A. [1*], *Andrés Bonilla S.* [1], *Sandra Rodríguez Martín* [2]

Resumen

La precipitación de proteínas relacionada con la variación en la temperatura, se ha descrito desde tiempo atrás y genera el punto de partida en la construcción de la historia natural de la Crioglobulinemia; una patología caracterizada por la triada clásica mialgias, artralgias y púrpura, conocida como triada de Meltzer, sin embargo es bien sabido que la presencia de crioaglutininas puede ser o no sintomática y se ha demostrado una fuerte relación con el virus de la hepatitis C, siendo el establecimiento de este binomio un punto fundamental en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad.

Palabras clave: Crioglobulinemia, Hepatitis C, Crioaglutininas, Tratamiento.

CRYOGLOBULINEMIA AND HEPATITIS C: CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTIC APPROACH

Abstract

Precipitation of proteins related to variation in temperature has been described for some time and generates the starting point in the construction of the natural history of Cryoglobulinemia; a condition characterized by the classic triad myalgia, arthralgia and purple, known as Meltzer triad. However it is well known that the presence of agglutinin may be or not be symptomatic and it has been showed a strong relationship with the hepatitis C virus, with the establishment of this pairing a pivotal point in the diagnostic and therapeutic approach of the disease.

Keywords: Cryoglobulinemia, Hepatitis C, Cryoagglutinins, Treatment.

[1] Estudiantes IX Semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[2] PhD. Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Diana Alejandra Yasnó Arias, diana_le03@hotmail.com. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

Desde 1933 Wintrobe y Buell, describieron la precipitación de algunas proteínas en la sangre cuando se someten a una disminución en la temperatura, pero fue hasta 1947, cuando Lerner acuñó el término Crioglobulinemia (CGM) para hacer referencia a la presencia de estas proteínas en la sangre (1-3).

Hoy en día, tras años de investigaciones, se reconoce la Crioglobulinemia como la presencia de proteínas del tipo inmunoglobulinas monoclonales o policlonales en el torrente sanguíneo, las cuales se precipitan cuando son expuestas a temperaturas inferiores a 37°C y tienen la capacidad de disolverse al aumentar la temperatura, pudiendo generar diversas manifestaciones clínicas que se deben al fenómeno de precipitación, mejor conocido esto como Síndrome Crioglobulinémico, el cual solo se encuentra presente en menos de la mitad de los pacientes con crioglobulinas séricas (1,3,4).

Fisiopatología

Algunas de las hipótesis que han sido planteadas hasta el momento para explicar el desarrollo de la crioglobulinemia, incluyen: cambios estructurales en porciones variables de las cadenas pesadas (H) y livianas (L) de la inmunoglobulina (Ig), reducida concentración de ácido sialico, escasa concentración de galactosa en la porción FC de la Ig y presencia de sitios de N-glicosilación en dominios CH3 resultado de mutaciones somáticas de las inmunoglobulinas durante respuestas autoinmunes. Sin embargo se ha evidenciado la presencia de material crioprecipitable en el suero de pacientes normales posiblemente debido a interacciones fisiológicas (1).

Se ha propuesto que los mecanismos principales por medio de los cuales estas crioglobulinas pueden conducir al desarrollo de manifestaciones clínicas, son: el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos sanguíneos con la consecuente activación del complemento y por medio del fenómeno isquémico producto de la obstrucción directa (1,5).

En esta enfermedad, como bien se ha descrito en literatura se genera precipitación de IgG en relación con la temperatura, afectando no solo pequeños vasos sino también, aquellos de mediano calibre. Determinando sus mecanismos de daño en dos principios fundamentales como lo son los inmunocomplejos y la expansión de linfocitos B (LB). Estas premisas se han relacionado con teorías en las que se ha incluido la alteración de la hidrofobicidad, tamaño, carga y pH, como factores coadyuvantes de la precipitación de dichas inmunoglobulinas.

La hidrofobicidad se ha demostrado que tiene estrecha relación con la disminución de aminoácidos con residuos de tirosina y ácido sialico, lo que hace que el pool de aminoácidos liposoluble aumente y pueda tener un factor favorecedor en la precipitación; las alteraciones hidroelectrolíticas en el intersticio también se consideran influyentes en la precipitación, los estudios reportan gran asociación del cloro y calcio con este proceso fisiopatológico (6).

Etiología

Un hecho sin precedentes en 1990, encontró una fuerte relación entre el virus de la hepatitis C (VHC) y el desarrollo de crioglobulinemia. Antes de esta fecha, muchos de los pacientes no eran tratados de forma adecuada y se les daba el término erróneo de crioglobulinemia esencial haciendo un tratamiento inoportuno para la causa de la enfermedad (3).

Dentro de los factores etiológicos que han sido relacionados con el desarrollo de la crioglobulinemia se ha encontrado la coexistencia de susceptibilidad genética, con otros determinantes como la estimulación antigénica prolongada, actividad de superantígeno de algunos agentes infecciosos, las reacciones cruzadas con diversos antígenos, la activación policlonal de linfocitos B, la presencia de defectos en el proceso de eliminación de complejos inmunes a nivel hepático y esplénico y la activación de ciertos proto-oncogenes (2).

En un estudio retrospectivo hecho por Trejo y colaboradores, se observó que alrededor de 7043 pacientes a los cuales se les evaluó los síntomas y los antecedentes que precedieron al desarrollo de la enfermedad, arrojó como resultado que el principal factor etiológico de origen infecciosos era el VHC (73% de los pacientes), seguido del Virus de la hepatitis B (VHB) que en la mayoría de pacientes se presentaba conjuntamente con el VHC; el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH presentó una prevalencia en el estudio alrededor del 27% y se relaciona de manera directa al nivel de RNA con los títulos séricos más altos.

Seguido a la etiología infecciosa, toma importancia las enfermedades hematológicas y autoinmunes, dentro de las primeras el linfoma no Hodking (LNH), el cual ha demostrado mostrar relación más estrecha con el desarrollo de crioglobulinemia en alrededor del 5% de los pacientes, seguido de otros trastornos linfoproliferativos. En las enfermedades autoinmunes el síndrome de Sjogren (5-61%) y el lupus eritematoso sistémico, son las etiologías más frecuentes en el desarrollo de la enfermedad sin descartar otras enfermedades como el síndrome antifosfolípidos, la pan arteritis nodosa y la esclerosis sistémica (3).

Cuadro clínico

Inicialmente las manifestaciones relacionadas con este síndrome fueron agrupadas en una tríada descrita por Meltzer y Franklin (1966) que incluía púrpura, artralgias y mialgias (1,3,7), en la actualidad se ha podido establecer que la crioglobulinemia conduce al desarrollo de una vasculitis sistémica que afecta principalmente vasos de pequeño calibre y con menor frecuencia de mediano calibre lo cual lleva a un gran espectro de manifestaciones en los distintos órganos y sistemas del cuerpo principalmente debidas a la isquemia tisular (1,6).

Luego de haberse distinguido los síntomas cardinales de la enfermedad, hacia 1974 Brouet, logró identificar ciertas particularidades en grupos de pacientes que padecían esta enfermedad, encontrando que la crioglobulinemia monoclonal se asocia con mayor frecuencia a enfermedades hematológicas principalmente desórdenes linfoproliferativos mientras que las crioglobulinemias mixtas se presentan más frecuentemente en el contexto de enfermedades infecciosas y sistémicas (1); dichos hallazgos permitieron clasificar la patología dentro de tres grupos dependiendo de las características inmunoquímicas del crioprecipitado (1,3,8).

Las crioglobulinemias tipo I (10-15%), cursan con un único tipo de Ig monoclonal, usualmente IgM (1,9). Se asocian a enfermedades linfoproliferativas tales como macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple (1,5), linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Generalmente son asintomáticas, sin embargo los síntomas que pueden llegarse a presentar con mayor frecuencia son la acrocianosis, fenómeno de Raynaud y gangrena derivados de alteraciones hematológicas (alteración de la viscosidad de la sangre) (1). En ocasiones cuando el crioprecipitado está formado solo por cadenas ligeras estas pueden eliminarse por la orina como crioproteinuria de Bence Jones (9)

La crioglobulinemia mixta incluye la tipo II y la tipo III, caracterizada por la presencia de complejos inmunes de IgG policlonales e IgM mono o policlonales, además se han evidenciado complejos inmunes IgM-IgG de reducida solubilidad. Esta se presenta asociada a enfermedades de etiología infecciosa, inmunológica y neoplásica. Sus manifestaciones se encuentran asociadas a la triada clásica con compromiso cutáneo y visceral (1,8) siendo la púrpura la manifestación cutánea encontrada con mayor frecuencia y encontrándose en algunos estudios relación con el aumento de crioglobulinas, hipocomplementemia y afectación a nivel renal (7).

La crioglobulinemia mixta esencial se caracteriza por la presencia de al menos dos tipos de inmunoglobulinas en ausencia de enfermedades autoinmunes, procesos inflamatorios crónicos, enfermedades linfoproliferativas e infecciosas (7,10).

Algunos criterios fueron propuestos para su diagnóstico con base en los hallazgos serológicos, clínicos y anatomopatologicos (Tabla 1).

Tabla 1. *Criterios diagnósticos. Modificado de: Grau M. Crioglobulinemias. Reumatología. 2007; 23(3): 89-97 y García E, Olivé A. Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C. Semin Fund Esp Reumatol. 2008;9(1):35-42*

CRITERIOS	SEROLÓGICOS	ANATOMOPATOLÓGICOS	CLÍNICOS
MAYORES	Crioglobulinemia mixta C4 bajo	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura
MENORES	FR (+) VHC (+) VHB (+)	Infiltrados de células B clonales (hígado y/o medula ósea)	Hepatopatía crónica GNMP Neuropatía periférica Ulceras cutáneas

FR: factor reumatoide; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C
Vasculitis crioglobulinemica definida:
- ·Crioglobulinemia mixta (+/ Ca bajo) + púrpura + vasculi tis leucocitoclástica
- ·Crioglobulinemia mixta (+/ Ca bajo) + 2 criterios menores clínicos + 2 criterios menores serológicos / anatomopatológicos

Crioglobulinemia mixta esencial
- ·Ausencia de criterios

Crioglobulinemia mixta secundaria
- ·Presencia de desórdenes conocidos (infección, inmunológicos o neoplásicos)

Dentro de estas, la tipo II (50-60%) cursa principalmente con IgMs monoclonales, siendo estos anticuerpos con actividad de factor reumatoide y puede presentar cadenas livianas kappa y la tipo III (30-40%) con una combinación de inmunoglobulinas policlonales con menor frecuencia de actividad de factor reumatoide (1).

Adicionalmente ha sido descrito un Subtipo II-III, el cual cuenta con un componente IgG policlonal y una fracción IgM oligoclonal el cual podría indicar un fenómeno dinámico de transición de III a tipo II (9).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad se puede establecer por medio de la presencia de crioaglutininas en suero (9) para lo cual se debe realizar la extracción sangre con una jeringa calentada a 37°C, permitir coagulación a igual temperatura por dos horas, posteriormente centrifugar y mantener el suero a 4°C por siete días con lo cual se observa un precipitado blanquecino el cual se debe a la precipitación de crioglobulinas. Para la medición de este es necesario centrifugar a 4°C durante 15 min, y finalmente se establecerá como una prueba positiva para crioglobulinas si al exponerse a 37°C el precipitado se disuelve por completo (1).

McLeod y Sassetlo, en 1984 desarrollaron una variante que lo hace dos veces más sensible al permitir detectar las hipocrioglobulinas al hacer el suero hipotónico para lo cual se debe mezclar proporción 1:1 con agua destilada (9).

Para llevar a cabo la identificación del tipo de crioglobulina se pueden emplear métodos de inmunodifusión o inmunoelectroforesis por medio del uso de sueros anti-IgG, IgM e IgA, estudios que han reportado mayor frecuencia IgG3 posiblemente gracias a un mayor poder criogénico debido a la facilidad para interaccionar fracciones Fc-Fc de este tipo de anticuerpos (9).

Otros estudios de laboratorio pueden evidenciar la presencia de anemia y otras Citopenias, en el caso de la CGM tipo I asociado a hipercalcemia, hiperproteinemia, paraproteinemia monoclonal, retención nitrogenada, hiperviscosidad. mientras que la CGM mixta puede cursar con presencia de Ac anti leucocitarios y anti plaquetarios, hipergammaglobulinemia, velocidad de sedimentación globular aumentada, FR muy elevado, actividad del complemento hemolítico disminuidas así como disminución en los niveles de C3 y C4 principalmente. A nivel de médula ósea se pueden evidenciar acumulaciones focales de linfocitos, leve aumento de células plasmáticas (1,9).

Abordaje inicial de la enfermedad

En el momento de enfrentarse a un paciente con crioglobulinemia debe buscarse como objetivo el control de los síntomas resultantes del proceso inflamatorio y la cura del factor precipitante (en la mayoría de los casos la infección por el VHC) (11).

Como previamente se nombró la enfermedad posee la capacidad de debutar de diferentes maneras; es por ello que dependiendo de su presentación, se recomendaran los diferentes abordajes. En el caso de las crioglobulinemias asintomáticas que constituyen hallazgos incidentales, las recomendaciones de los expertos se enfocan en la observación siempre y cuando no se determine un deterioro en la función renal o neurológica del paciente. Para el caso de las crioglobulinemias secundarias es fundamental el manejo del agente causal de la enfermedad pues el control de síntomas no constituye el manejo integral del paciente (11).

En el manejo agudo de la enfermedad el uso de Analgésicos no esteroideos (AINES), puede usarse en los pacientes que presentes poliartralgias o fatigas, los medicamentos inmunosupresores como los corticoides, la azatioprina o la ciclofosfamida solo deben recomendarse en aquellos pacientes en los que se identifique compromiso de órgano dado por la enfermedad (11).

En relación al uso de la plasmaféresis y el INF alfa pegilado; el primero de estos solo se recomienda en aquellos pacientes en que se identifique un compromiso que coloque en riesgo la vida del paciente y su uso siempre debe realizarse de manera concomitante con inmunosupresores con el fin de evitar fenómenos de rebote que puedan presentarse posterior al procedimiento; para el caso del interferón se han realizado estudios de este en combinación con la ribavirina como manejo de la crioglobulinemia en asociación con infección por VHC, demostrando tasas de efectividad alta no solo en esta asociación sino también en pacientes con leucemia mieloide crónica y linfomas de bajo grado (1,11).

El rituximab un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20, ha sido usado en el manejo de crioglobulinemias que debutan con vasculitis, fiebre, neuropatía periférica o en pacientes con linfomas tipo B de bajo grado o enfermedad renal identificada; los estudios reportan una adecuada tolerancia, sin embargo se demostró que el uso de este aumenta la viremia lo que tornó una polémica en los posibles efectos que esto pueda generar, sin existir evidencia actual de dichas consecuencias (1,5,12,13).

Finalmente, el manejo de esta patología debe ser escalona-

do y siempre debe buscar la causa subyacente de la enfermedad, anexo a ello siempre debe pasarse de un tratamiento a otro cuando la terapia falle o una comorbilidad que haga cambiar la conducta instaurada.

Hepatitis y Crioglobulinemia

La observación de la presencia de crioglobulinemia durante el curso de algunas enfermedades infecciosas ha sugerido como posible responsable del inicio de la formación de estos anticuerpos a distintos agentes infecciosos y el hallazgo de una alta prevalencia de alteraciones hepatocelulares en pacientes con crioglobulinemia, ha permitido realizar la asociación con virus de tropismo hepático como posibles agentes etiológicos (14).

En efecto, la asociación entre la crioglobulinemia y el virus de la hepatitis A no se muestra frecuentemente. Sin embargo, se han reportado casos en los cuales se presenta un curso clínico bifásico colestásico con vasculitis crioglobulinémica y artritis en los que se ha podido identificar títulos elevados de IgM antivirus A formando parte de las crioglobulinas. Su progresión en general benigna permite la mejoría clínica y paraclínica tanto hepática como extrahepática (14).

Por su parte, desde el año de 1974 se presentaron los primeros estudios en los cuales se evidenciaba la asociación entre crioglobulinemia y el virus de la hepatitis B estableciendo como probable mecanismo por medio del cual se desarrolla el daño vascular y parenquimatoso los depósitos de inmunocomplejos, enmarcando la crioglobulinemia dentro de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B (14).

Sin embargo, la asociación documentada con mayor frecuencia es relacionada con el virus de la hepatitis C (VHC), el cual se ha reportado presente entre el 70 y 100% de los pacientes con crioglobulinemia mixta (1), y ha podido evidenciarse por la alta prevalencia de anticuerpos contra dicho virus en suero de pacientes con crioglobulinemia tipo II y tipo III, presentándose en forma de vasculitis alrededor del 5% de los casos. Algunas hipótesis que buscaban justificar este hecho plantean la infección crónica y la persistencia del virus como un estímulo continuo para la producción de anticuerpos en primera instancia policlonales y posteriormente monoclonales (5,14).

Virus de la hepatitis C y crioglobulinemia

El VHC fue identificado alrededor de los años ochenta, conocido inicialmente como causante de la hepatitis no-A no-B, con posteriores estudios que permitieron su caracterización como un virus RNA de cadena simple positiva que se contrae principalmente por vía parenteral, produciendo hepatitis crónica que puede llevar a cirrosis y carcinoma hepatocelular y en algunos casos manifestaciones extrahepáticas (9,15,8,16).

Dentro de las manifestaciones extrahepáticas las presentadas con mayor frecuencia según algunos estudios son artralgias, xerostomía, xeroftalmia, astenia y las más frecuentemente asociadas con crioglobulinemia son vasculitis cutánea, polineuropatía y Glomerulonefritis las cuales se presentan con una frecuencia aproximada del 5 al 10% de los casos de pacientes infectados por el VHC (17,10).

En la CGM asociada a VHC ha sido descrita gran heterogeneidad geográfica posiblemente relacionada con factores genéticos y medioambientales dentro de los que han sido identificados el HLA-DR11 como predictivo y coadyuvante del posible desarrollo de vasculitis y HLA-DR7 como un posible factor protector (9).

Esta se caracteriza por ser una crioglobulinemia mixta que conduce a una vasculitis leucocitoclástica, por depósito de inmunocomplejos y activación del complemento, que afecta principalmente vasos de pequeño calibre y en menor proporción aquellos de mediano calibre (16).

La asociación entre estas dos entidades inicialmente se estableció debido a la observación de infección por VHC en más del 80% de los pacientes con crioglobulinemia (5,7) y posterior detección de una mayor concentración del genoma viral en el crioprecipitado en comparación con el suero, así como evidenciar la presencia de la mayoría de los antígenos virales conocidos (core, E1, E2, NS3, NS4, NS5) y sus anticuerpos (9) además de RNA del VHC en suero, plasma, médula ósea, células mononucleares periféricas (1) y en tejidos afectados por la vasculitis lo cual indica papel directo del virus en la formación de complejos inmunes, por lo que se consideró el VHC como el principal agente etiológico de la vasculitis crioglobulinémica (5,7,8).

La presencia del VHC en tejido linfoide podría desencadenar desórdenes autoinmunes y linfoproliferativos en infección crónica, aunque el VHC per se no genera estos desórdenes al estar conformado por una sola hebra de RNA sin la formación DNA intermediario, se propone como posible mecanismo fisiopatológico la estimulación persistente del sistema inmune con expansión clonal de linfocitos B que conduce a la producción de IgM con actividad de factor reumatoide y formación de complejos inmunes, por otro lado una nueva hipótesis postula el mimetismo molecular de antígenos del VHC como el NS5A y auto antígenos como factor desencadenante para la activación de linfocitos B y producción de anticuerpos con

posterior desarrollo de procesos autoinmunes (1,8).
Esta estimulación del sistema inmunológico podría ser explicada por la presencia de la proteína de envoltura E2 la cual es capaz unirse al receptor CD81 de hepatocitos y linfocitos B (1,8) lo cual reducen el umbral de activación de los linfocitos B y aumenta la frecuencia de reordenamiento VDJ por medio del cual se ensamblan genes que codifican proteínas con papel en el sistema inmunológico, lo cual puede conducir a aberraciones genéticas y al desarrollo de malignidad. Adicionalmente, estudios reportan que gran porcentaje de mononucleares periféricos de pacientes con crioglobulinemia y VHC, especialmente en la crioglobulinemia tipo II, presentan translocación t (14,18) responsable de activación de Bcl-2 el cual tiene la capacidad de inhibir la apoptosis de los linfocitos B (1).

Sumado a esto se presenta un descenso en los linfocitos T reguladores, una respuesta de Th1 exacerbada con aumento en los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), INF- , interleuquina-12, interleuquina-18 y una respuesta Th2 disminuida con niveles más bajos de interleuquina-10 dando un papel importante a la inmunidad celular lo cual se evidencia en la infiltración por leucocitos presente en las áreas de vasculitis (8).

El mayor impacto al identificar esta asociación entre la crioglobulinemia y el VHC y su alta frecuencia en la población, se produjo en el cambio del enfoque y la aproximación terapéutica pasando de glucocorticoides e inmunosupresores, que pueden aumentar la replicación viral, a un manejo encaminado a eliminar el VHC que permite la resolución de las alteraciones inmunológicas y las manifestaciones clínicas en gran parte de los pacientes (5,8,9).

Las tres principales estrategias para el tratamiento de la crioglobulinemia asociada a la infección por el virus de la hepatitis C incluyen tratamiento antiviral, inmunosupresión convencional, y tratamientos biológicos (18).

Los efectos terapéuticos del IFN se han visto por inhibición de la replicación vírica seguido de la normalización de transaminasas y la reducción del criocitoposiblemente debido a disminución de antígenos disponibles para formación de complejos inmunes, sin embargo se estima que un 80% de respondedores recaen 6 meses tras cesar tratamiento (9).

El interferón (IFN) fue aprobado desde 1990 para el manejo de la hepatitis C a una dosis de 3 millones de unidades por vía subcutánea, 3 veces por semana durante 12 a 18 meses para la administración en aquellos paciente con hepatopatía crónica con elevación de transaminasas o en presencia de manifestaciones extrahepáticas (5).

La asociación INF-alfa con ribavirina, un nucleósido con actividad antivírica que se administra a dosis de 800-1.200 mg/día por vía oral, mostró un mayor porcentaje de respondedores, así como un menor tiempo en lograr la remisión y un mayor periodo libre de síntomas tras suspender terapia aunque se ha reportado un posible empeoramiento de úlceras cutáneas, neuropatía y ciertos casos de fallo renal probablemente asociado al potencial antiangiogénico de INF, lo cual podría dificultar y retrasar la curación de lesiones isquémicas por lo cual se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedad isquémica y/o

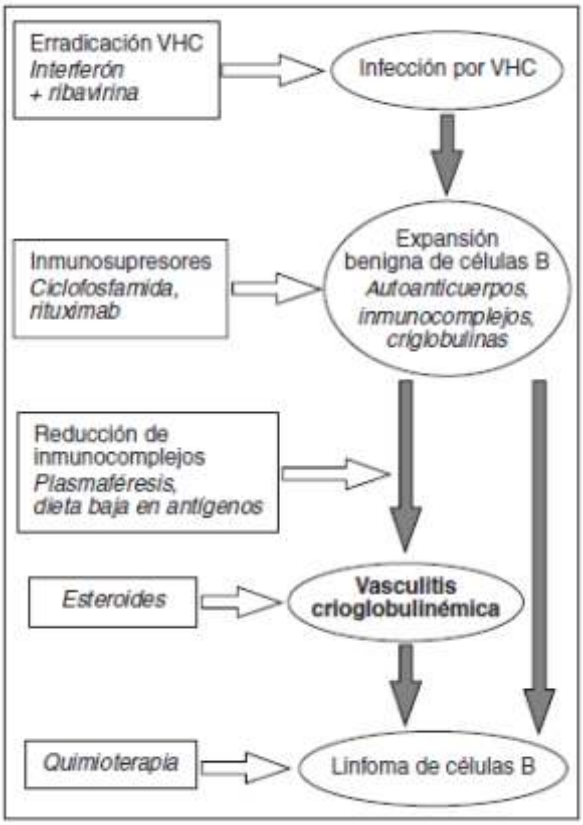


Figura 1. *Etiopatogenia de la vasculitis crioglobulinemica asociada al VHC y abordajes terapéuticos. Tomado de: García E, Olivé A. Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C. Semin Fund Esp Reumatol. 2008; 9(1):35-*

falla renal (5,9).
El perfil farmacológico de la terapia antiviral se vio favorecido con el advenimiento del IFN pegilado, una asociación de interferón y una sustancia inerte el polietilenglicol, permitiendo así prolongar la vida media y mantener niveles eficaces en sangre durante más tiempo además de

evitar su pérdida durante el proceso de diálisis (5,9), siendo así parte de la terapia de elección para hepatitis C junto con la ribavirina (15).

Y para aquellos pacientes sintomáticos con CGM mixta asociada a VHC que no responde al tratamiento o con compromiso vital como es el caso de la Glomerulonefritis rápidamente progresiva, la afectación del sistema nervioso central, la isquemia intestinal y la hemorragia alveolar se debe considerar plasmaféresis, esteroides, inmunosupresores principalmente ciclofosfamida o la terapia biológica con rituximab (9,18).

La supervivencia a los 5 años en pacientes con CM asociada a VHC fue estimada en aproximadamente 75% y los fallecimientos que han sido reportados en diferentes estudios son principalmente debido a infecciones graves y enfermedad hepática avanzada siendo los factores asociados a peor pronóstico la fibrosis hepática grave y la afectación cardiaca, renal, y del sistema nervioso central mientras el tratamiento combinado (INF-ribavirina) que mostró tasas de mejor pronóstico (18).

Gracias a los avances e investigaciones ha sido posible cambiar el curso de esta entidad y es por ello que en todo paciente afectado con crioglobulinemia en especial del tipo mixta se deba descartar la presencia de infección por virus de la hepatitis para así establecer manejo antiviral y en caso de ser necesario escalonar el tratamiento que será proporcionado a las personas que padecen esta afección teniendo en cuenta la sintomatología y severidad dando así un manejo individualizado para cada paciente.

Conclusiones

En conclusión la crioglobulinemia es una entidad que el clínico debe tener en cuenta en el momento de dar la presunción diagnóstica pues su abordaje no sólo debe realizarse desde la entidad como tal sino desde el disparador de la sintomatología, siempre tratando de resolver la causa desencadenante del cuadro con el fin de ofrecer el mejor y más adecuado tratamiento para el paciente.

A pesar de existir métodos diagnósticos para esta entidad muchos de los centros de referencia clínica no conocen el procedimiento y aún más no lo consideran dentro de los diagnósticos diferenciales de los pacientes con una sintomatología compatible. La relación entre la infección por el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia ha sido descrita en la literatura desde tiempos inmemorables más sin embargo ha sido de poca difusión y publicación desde el campo médico, requiriendo más investigación en esta área con el fin de ampliar conocimientos en el tema.

Referencias

1. Grau M. Crioglobulinemias. Reumatología. 2007; 23(3): 89-97.
2. Brito P, Nardi N, Ramos M, et al. Un paciente con crioglobulinemia. 2004;66(1522):89-97.
3. Trejo O, Ramos M, García M, Yagüe J et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. Medicine. 2001;80(4):252-62.
4. Morra E. Cryoglobulinemia. ASH Education Book. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;2005(1):368-372.
5. García E, Olivé A. Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C. Semin Fund Esp Reumatol. 2008;9(1):35-42.
6. Arango A, Velásquez C. Crioglobulinemias. Rev. Colomb. Reumatol. 2012;19(1):40-51.
7. Luelmo J, Sàbat M, Ribera L, Almirall J. Afectación cutánea en la crioglobulinemia tipo II Asociación con la infección por el virus C de la hepatitis. Actas Dermosifiliogr 2003;94(10):646-50.
8. Romero M, García D. Hepatitis C: crioglobulinemia y linfoma no-Hodgkin. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100(3):164-170.
9. Buezo G. Fernández J. Vasculitis crioglobulinémicas. Actas Dermosifiliogr. 2003;94(1):1-10.
10. García W, Nodarse H, Moredo E. Manifestaciones Extrahepáticas de la Infección por el Virus de la Hepatitis C. Rev. Gastroenterol. 2009;29(3):254-261.
11. Mazzaro C, Monti G, Saccardo F, Zignego AL, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(6):933-41.
12. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood. 2003;101(10):3827-34.
13. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. Rheumatology. 2006;45(7):842-6.
14. Rousseau G. Crioglobulinemia y hepatitis. Rev Cubana Med. 1998;37(4):217-23.
15. Restrepo J, Toro A. Hepatitis C. Medicina &

Laboratorio. 2011;17(9-10):411-42.
16. Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(8):467-70.
17. Ramos M. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Reumatol Clin. 2009;5(2):71–75.
18. Retamozo S, Brito P, Ramos M. Tratamiento de la vasculitis crioglobulinémica asociada a infección por el virus de la hepatitis C. Med Clin. 2014.

NUEVOS MÉTODOS FÍSICO - MATEMÁTICOS DE AYUDA DIAGNÓSTICA APLICADOS A LA CARDIOLOGÍA: PREDICCIONES DE APLICACIÓN CLÍNICA

Laura Méndez[1], Alejandro Velasco[1], Laura Valero[1], Hebert Bernal[1], Natalia Hoyos[1], Javier Rodríguez[2], Signed Prieto[3], Catalina Correa[4], Darío Domínguez[5], Martha Melo[5]

Resumen

Muchos fenómenos de la naturaleza, incluyendo la dinámica y morfología cardiaca, han podido ser abordados por teorías de la física moderna que se basan en un pensamiento acausal. En este trabajo se presentan los principales avances del Grupo Insight desde esta perspectiva en el área de cardiología, con base en la teoría de los sistemas dinámicos, la teoría del caos, la probabilidad y la entropía. Dichas teorías han servido como fundamento para establecer caracterizaciones y metodologías predictivas de estados de normalidad, enfermedad y evolución entre estas, aplicables a la clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes, independientemente de consideraciones epidemiológicas. Del mismo modo se ha logrado establecer la totalidad de posibles dinámicas cardiacas que pueden presentarse en la práctica clínica, estableciendo además su diagnóstico matemático. Diversos trabajos han confirmado estadísticamente la capacidad de estas metodologías para diferenciar normalidad de enfermedad, estableciendo su aplicabilidad a nivel clínico y evidenciando que pueden ser de utilidad para la detección de alteraciones leves, no evidenciadas desde los parámetros convencionales.

Palabras Clave: Dinámica Cardiaca, Diagnóstico, Caos, Geometría, Probabilidad, Entropía.

NEW PHYSICAL- MATHEMATICS METHODS APPLIED FOR DIAGNOSTIC CARDIOLOGY: PREDICTIONS OF CLINICAL APPLICATIONS

Abstract

Many phenomena of nature, including cardiac dynamics and morphology, have been approached by theories of modern physics which are based in a causeless reasoning. From this perspective, this work shows the principal progresses of Insight Group in cardiology area, based on dynamical systems theory, chaos theory, probability and entropy. Such theories have served as a basis for establishing characterizations and predictive methodologies of normality and disease states, as well as evolution between these ones, which are useful for clinical setting and for monitoring patients, independently of epidemiological concerns. Similarly, it has been established all possible cardiac dynamics which can be found in clinical practice, determining their mathematical diagnosis, too. Different works have statistically confirmed the ability of these methodologies for differentiating normality from disease, establishing its applicability at a clinical level and showing that these can be useful for detecting mild alterations, unobservable from conventional parameters.

Keywords: Cardiac Dynamic, Diagnosis, Chaos, Geometry, Probability, Entropy.

[1] Estudiante Línea de Profundización: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.
[2] MD. Director Grupo Insight. Docente Línea de Profundización e Internado Especial: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada – Centro de investigaciones Clínica del Country.
[3] Investigadora Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada – Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.
[4] PSY. Investigadora Grupo Insight. Docente Línea de Profundización e internado especial: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada – Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.
[5] MD. Docente Universidad Militar Nueva Granada.
Correspondencia: grupoinsight2025@yahoo.es

Introducción

Gracias a nuevas perspectivas provenientes de teorías físicas y matemáticas modernas aplicadas a la investigación médica, conceptos clásicos como el de homeostasis en el contexto de la fisiología se han venido reevaluando. La concepción clásica de homeostasis considera que un sistema normal desde el punto de vista fisiológico tiende a la estabilidad, equilibrio y regularidad (1). Por el contrario, investigaciones recientes enmarcadas dentro de la teoría de los sistemas no lineales han evidenciado que una conducta altamente regular y estática en un sistema, es patológica, así como aquella conducta que se caracterice por extrema aleatoriedad. El grupo de Goldberger y col., ha sido pionero de esta reinterpretación del proceso salud-enfermedad en medicina, y sus investigaciones han evidenciado que la verdadera normalidad se encuentra en un rango intermedio entre un comportamiento muy estable y uno muy aleatorio (2). Desde estas nuevas concepciones Huikuri y cols., establecieron nuevos índices de mortalidad en pacientes post-infarto con una fracción de eyección menor al 35%, superando todos los predictores convencionales de mortalidad (3). Estas investigaciones han demostrado que el estudio de la dinámica cardiaca no puede hacerse a partir de modelos que implementen medidas regulares del sistema, dado que no corresponden a la naturaleza propia del objeto estudiado (4,5).

En este trabajo se realizará una síntesis de los avances realizados en cardiología por el grupo Insight, precursor en la aplicación de teorías físicas y matemáticas como la teoría de los sistemas dinámicos, la teoría de la probabilidad, la ley de la entropía (6) y el caos, con el propósito de desarrollar nuevas metodologías predictivas y de aplicación clínica, que permiten establecer diferencias entre normalidad, enfermedad y evolución entre las dos.

Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Medicina

Rodríguez y col., han desarrollado nuevas aproximaciones metodológicas que incluyen formas de razonamiento que se utilizan en las ciencias exactas como la física y la matemática y que se alejan de las metodologías utilizadas actualmente para investigación en medicina que están basadas en métodos estadísticos lineales. En primer lugar, los estudios médicos convencionales se encuentran fundamentados en clasificaciones como los diagnósticos clínicos; a diferencia de las metodologías utilizadas históricamente en la investigación de la física, como en la teoría de gravitación universal, en donde una ecuación engloba la totalidad de las dinámicas de los cuerpos densos del universo de una forma simple y compacta, sin tener en cuenta las clasificaciones de estos cuerpos que eran muy conocidas en la época de Newton. En segundo lugar, los estudios médicos convencionales se dirigen hacia la búsqueda de correlaciones causales, postura que desde las nuevas teorías de la física moderna como la mecánica estadística (7,8), la mecánica cuántica (9) y la teoría del caos (10,11), se ha venido reevaluando para finalmente demostrar que la causalidad no es la manera más adecuada de entender los fenómenos de la naturaleza. De manera que, en los estudios realizados por el Grupo Insight se realiza una abstracción de variables como factores de riesgo, edad, comorbilidad de los pacientes simplificando enormemente los procesos de investigación en medicina.

El estudio de los fenómenos de la naturaleza desde esta perspectiva acausal, y desde la forma de pensamiento de las teorías de la física y la matemática, permite comprender hechos que no pueden ser abordados desde concepciones causales y meramente deterministas. Estas teorías aplicadas en la medicina han proporcionado soluciones de orden experimental y clínico, en áreas como la biología molecular y la inmunología (12,13), la dinámica cardiaca, tanto del adulto como fetal (14,15) y en la predicción de epidemias (16,17). Dentro de las teorías físicas y matemáticas utilizadas se encuentra la geometría fractal, la teoría de la probabilidad, la entropía y la teoría de los sistemas dinámicos, que serán brevemente presentadas a continuación.

Geometría Fractal

Objetos y estructuras irregulares comunes en la naturaleza, tradicionalmente se han tratado de describir con la geometría euclidiana. En 1975, Benoit Mandelbrot desarrolló la geometría fractal ante la imposibilidad de la geometría euclidiana para obtener mediciones confiables de estructuras que presenten irregularidad en su forma (5,18). Las medidas adecuadas para caracterizar las formas y estructuras irregulares del cuerpo humano son las dimensiones fractales. Existen diferentes tipos de fractales: los abstractos matemáticos como el triángulo de Sierpinski que se caracterizan por su similitud entre partes y totalidad, los fractales salvajes que se caracterizan por presentar superposición de sus partes (19) y los fractales estadísticos que se caracterizan por presentar distribuciones hiperbólicas tales como las que se encuentran en lenguajes naturales así como en el repertorio inmune celular (20). La aplicación de la geometría fractal para el estudio de células y tejidos ha permitido obtener caracterizaciones (21) y diagnósticos de

aplicación clínica, como en el caso de la evaluación de células preneoplásicas, cancerígenas de cuello uterino y eritrocitarias (22-25).

Teoría de los Sistemas Dinámicos

La teoría de los sistemas dinámicos caracteriza el estado y evolución de los mismos, por medio de representaciones de sus variables dinámicas en el espacio de fases. De manera general, se presentan tres diferentes clases de atractores de acuerdo con el tipo de evolución del sistema: el punto y el ciclo, asociados a dinámicas predecibles, y el caótico (26), asociado a una evolución impredecible; la dimensión fractal es una medida que puede cuantificar la irregularidad de los atractores caóticos (4).

Probabilidad

La probabilidad es una medida matemática de los posibles eventos de un experimento, el espacio abstracto que contiene a todos los eventos se denomina espacio muestral, en este espacio se cuantifica la posibilidad de la existencia futura de cada evento (27).

Entropía

Desde que Carnot enunció el concepto de entropía históricamente ha sido reinterpretado a lo largo del tiempo en el contexto de la teoría de los gases, la mecánica estadística y la teoría de la información (8,28), permitiendo evaluar la autoorganización de la distribución de probabilidades de un sistema.

Geometría Fractal Aplicada a la Caracterización del Proceso Estenótico y Reestenótico

A partir de la teoría fractal y el concepto de Armonía Matemática Intrínseca Rodríguez y cols., (29) desarrollaron una metodología objetiva y reproducible, capaz de diferenciar arterias normales de enfermas. Los métodos usuales para medir la estructura y forma irregular de la arteria se basan en reglas euclidianas, este trabajo demostró lo inadecuado de estas medidas y además evidenció que las dimensiones fractales de la totalidad de una arteria y sus partes, evaluadas aisladamente, no pueden diferenciar entre grupos con o sin restenosis. En ese trabajo se calculó la dimensión fractal de Box-Counting mediante la superposición de rejillas a los objetos estudiados (figura 1), estas dimensiones fractales fueron analizados con el concepto de Armonía Matemática Intrínseca, el cual permite comparar la dimensión fractal de las partes y la totalidad de una arteria (29).

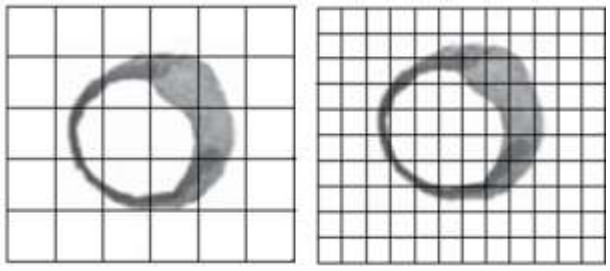


Figura 1. *Superposición de rejillas sobre una misma isla, capa arterial, con el método de Box – Counting con el que se calcula la dimensión fractal.*

Con base en esta metodología, posteriormente se establecieron todas las posibles estructuras arteriales a partir del espacio de Box-Counting (30). Para ello, se generaron mediante un software todos los posibles prototipos arteriales en proceso de oclusión de las arterias que corresponden a estenosis o reestenosis, con base en las medidas de 2 arterias normales y 3 con reestenosis, para determinar todas las arterias que están contenidas dentro de los valores de este rango geométrico. Por prototipo se entiende a aquel modelo o signo general que representa una cualidad, que representa mejor una característica particular o que representa a un conjunto de particulares que comparten una cualidad entre ellos. En este estudio se obtuvo en total un conjunto finito de 69.249 prototipos de arterias, 60.049 restenosadas, y 200 normales.

Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas en las Dinámicas Cardiacas Caóticas

La aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos a la dinámica cardiaca ha sido cada vez más amplia, ejemplo de esto son los trabajos originales realizados por investigadores como Goldberger, Denton, Perkiömäki y cols., (2,3,31). Rodríguez y cols., han desarrollado nuevas metodologías de ayuda diagnóstica para la evaluación del Holter, estas metodologías han mostrado ser de aplicación clínica.

Con base en la probabilidad, Rodríguez y cols. (32) desarrollaron un método de ayuda diagnóstica aplicable en la evaluación de la dinámica cardiaca, mediante el análisis

probabilista de rangos aparición de frecuencias y el número de latidos cada hora en el Holter, logrando establecer parámetros que diferencian normalidad y enfermedad, sin tener en cuenta para el estudio metodologías estadísticas o epidemiológicas. Esto se logró analizando la dinámica cardiaca de 4 registros electrocardiográficos Holter que fueron escogidos como prototipos y que correspondían a un sujeto normal y 3 casos de patología cardiaca sin dudas diagnósticas. De los registros se tomó la frecuencia cardiaca máxima, mínima y la intermedia, así como el número total de latidos por hora. Estas variables se distribuyeron en rangos que para el caso de la frecuencia cardiaca se dividieron en múltiplos de 5 y para el caso de latidos por hora se dividieron en múltiplos de 250. Los rangos de frecuencia cardiaca fueron cuantificados y analizados. Así mismo, se identificaron los dos rangos de frecuencia cardiaca que tenían mayor valor de probabilidad y se halló la diferencia entre ellos. Para las probabilidades del número de latidos por hora se identificaron los valores máximos y mínimos, así como se halló la suma entre los valores con mayor probabilidad. También se identificó el número de latidos por hora máximos y mínimos para cada trazado. Todos estos datos se analizaron y se hallaron diferencias matemáticas entre normalidad y enfermedad. Dichas medidas diferenciadoras luego fueron contrastadas en 11 registros Holter adicionales para realizar una comprobación del método de ayuda diagnóstica.

Esta metodología luego fue aplicada a la evaluación de 20 registros Holter que abarcaban registros normales y con diferentes patologías, incluyendo arritmias, encontrando que la mayoría de los casos de arritmias cumplían con mínimo 2 medidas probabilistas relacionadas con enfermedad y se verifica los casos normales la ausencia de medidas matemáticas compatibles con enfermedad (33). Posteriormente, se evaluó la aplicabilidad clínica de esta metodología por medio de una comparación cuantitativa con respecto al diagnóstico convencional en 115 registros Holter con diferentes patologías que arrojó un valor de sensibilidad de 100% y especificidad del 73,3%. Esta metodología permite identificar situaciones patológicas que pueden pasar desapercibidas desde los métodos de diagnóstico convencional basados en parámetros clínicos y paraclínicos (34).

Esta metodología fue aplicada en un estudio posterior que incluía 5 registros Holter de sujetos normales y 10 registros provenientes de pacientes con marcapasos. Se realizó un análisis probabilista del mismo aplicando las medidas matemáticas diferenciadoras halladas en el trabajo previo. Se evidenció que sólo un Holter de los pacientes con marcapasos presentó un número de rangos característico superior a 14, lo que correspondía a un holter normal, pero al ser evaluado con los demás parámetros se concluyó que era correspondiente a enfermedad, de esta forma todos los registros de pacientes con implante de marcapasos presentaron una evaluación matemática de enfermedad. En dicho trabajo se analiza que bajo las medidas convencionales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca no hubiese sido posible establecer una diferenciación cuantitativa entre normalidad y enfermedad, de manera que, esta metodología superaría estas dificultades (35).

La siguiente metodología desarrollada por Rodríguez y cols., (36) se basó en el desarrollo de atractores para cada holter a partir su información de cada hora, de esta forma se analizó la dinámica de cada uno de los 17 prototipos seleccionados para este estudio. Se evaluó la dimensión fractal así como los espacios de ocupación de cada uno de los atractores, para finalmente hacer comparaciones entre normalidad y enfermedad. Esto fue posible al generar un espacio universal que permite comparar todas las posibles dinámicas cardiacas caóticas, mediante el método Box-Counting, logrando establecer una distinción geométrica entre pacientes normales y con enfermedad crónica de aquellos con enfermedades agudas (figura 2). En un estudio posterior se aplicó esta metodología a 150 pacientes normales y con diferentes patologías cardiacas, diferenciando pacientes con diagnóstico clínico dentro de los límites de normalidad de aquellos con IAM encontrando valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de 1 (37).

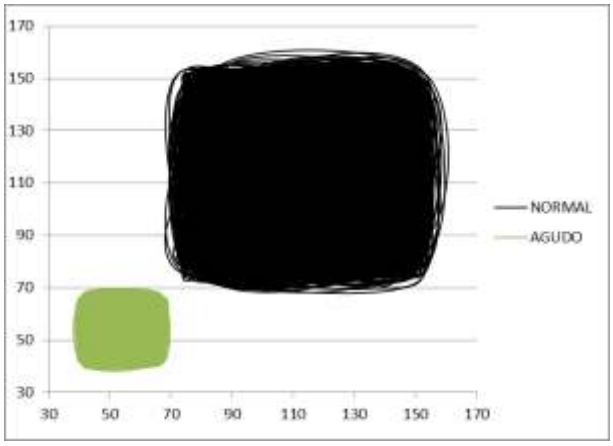
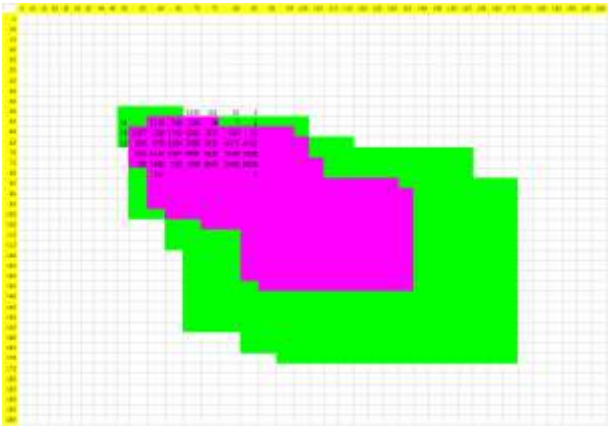


Figura 2. Atractor dinámico para un caso normal y otro con Infarto agudo de miocardio (IAM).

Posteriormente, Rodríguez (6) desarrolló una metodología diagnóstica de aplicación clínica, con base en la teoría de los sistemas dinámicos, la probabilidad, la entropía y proporciones de la entropía del atractor caótico cardiaco. Partiendo de las frecuencias cardiacas mínimas y máximas y el total de latidos registrados en el Holter cada hora, se realizó una simulación para construir un nuevo tipo de atractor; en este

trabajo se cuantifica las frecuencias de aparición de cada punto, sin embargo esta vez la gráfica no consistía en la unión punto a punto de cada par de variables (figura 2), sino en la cuantificación de la frecuencia de aparición de pares ordenados de la frecuencia cardiaca en rangos de 5 latidos por minuto, obteniendo un atractor numérico (ver Figura 3). Este es un estudio de tipo predictivo en el cual se logró diferenciar de manera numérica, objetiva y reproducible dinámicas cardiacas con enfermedad aguda, enfermedad crónica y normal, y evolución entre estos estados. El análisis estadístico de la concordancia diagnóstica entre la metodología fisicomatemática y el coeficiente Kappa confirmó la aplicabilidad clínica de las predicciones, con valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de 1, resultados que fueron confirmados posteriormente en un estudio ciego con 300 casos, trabajo presentado en el ICI Meeting 2012 (38). Del mismo modo se hizo un estudio con 450 casos, evidenciando el nivel predictivo de la metodología (39). Posteriormente fue aplicada para la evaluación de 600 dinámicas, trabajo que fue presentado en The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery (40).

3a. Dinámica Cardiaca Normal



3b. Dinámica Cardiaca con IAM

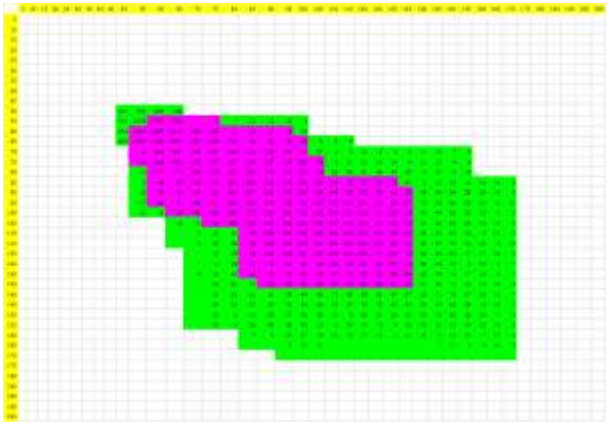


Figura 3. *Reinterpretación del atractor dinámico cardiaco: Atractor numérico, se puede observar la distribución de las frecuencias de aparición de los pares ordenados de frecuencias cardiacas en rangos de 5 lat/min. En los ejes coordenados se encuentran los valores de los rangos de frecuencias de 5 lat/min. También se observan las tres regiones definidas en el espacio de fases. Región 1: Color fucsia, Región 2: Color verde, Región 3: Resto del espacio de fases, color blanco. (3a). Atractor de una dinámica cardiaca normal. (3b). Atractor de una dinámica cardiaca que presentó infarto agudo de miocardio (IAM).*

Por los alcances que tiene su aplicabilidad clínica, dicho estudio fue premiado en el concurso de la Academia Nacional de Medicina-Abbott, en el área de ciencias clínicas. Una aplicación de esta metodología al seguimiento de pacientes en la UCC fue aprobado para publicación en el libro "La Emergencia de los Enfoques de la Complejidad en América latina", que compila la Sociedad de Pensamiento Complejo de Argentina (41); del mismo modo, una aplicación de esta metodología a un mayor número de pacientes de la UCC fue presentada en el 7th International Meeting of Acute Cardiac Care, en Israel (42).

Estos trabajos confirmaron que esta metodología permite detectar dinámicas cuyo comportamiento pueden tender a estados más agudos, aun sin presentar síntomas detectables a nivel clínico (41,42), también permite cuantificar la agudización de casos específicos en el tiempo, así como cuantificar la evolución posterior a la realización de intervenciones quirúrgicas y/o farmacológicas específicas (42) mediante el aumento o disminución de los valores de miles, centenas, decenas y unidades.

Recientemente, Rodríguez (43) desarrolló una nueva herramienta de aplicación clínica y de ayuda diagnóstica, basada en la construcción de atractores y la evaluación de su dinámica en un mapa de retardo, mediante su dimensión fractal calculada con el método generalizado de Box–Counting. Se obtuvo una ley exponencial, con la que se puede deducir todos los posibles atractores caóticos cardiacos discretos. Metodologías como la utilizada en esta investigación, siguen vías de razonamiento similares a las que se siguen históricamente en la física teórica para el establecimiento de reglas generales y universales que son aplicables para cada caso particular, como en el caso de las

leyes del movimiento planetario que logró inferir Kepler después de un riguroso proceso lógico inductivo (44). Así mismo, la aplicación de estas metodologías lógicas debe llevar a que, por medio de pocos casos y experimentos simples, se puedan llegar al establecimiento de leyes y generalizaciones en medicina que son aplicables a todos los casos posibles. Justamente, en la metodología utilizada en esta investigación se hace una restricción del espacio físico y matemático para estudiar la evolución entre normalidad y enfermedad de manera rigurosa, demostrando que no es necesario contar con toda la información de las frecuencias cardiacas en el tiempo, dado que todas las dinámicas cardiacas del universo se encuentran incluidas dentro de la generalización que fundamenta la ley exponencial.

En un estudio posterior, se aplicó la ley exponencial para la evaluación de 115 registros Holter que incluían casos normales y con diferentes patologías en el contexto de un estudio ciego, confirmando que la metodología diferencia normalidad de enfermedad aguda con una sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa equivalentes a uno al comparar este diagnóstico matemático con el diagnóstico clínico convencional (45). En dinámicas con arritmia, la metodología mostró el mismo nivel de acierto hallado en los otros estudios (46).

Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Dinámica Cardiaca Fetal y Neonatal

Recientemente, se diseñó una metodología de ayuda diagnóstica para la dinámica de las frecuencias cardiacas fetales, basada en las leyes de probabilidad y la relación S/k, en el contexto de la ley de la entropía no equiprobable. A partir de una inducción con 3 prototipos, se hallaron las distribuciones de probabilidad, así como las proporciones S/k; se compararon estos valores de los tres prototipos entre sí, generando los parámetros de ayuda diagnostica. Posteriormente se evaluaron 12 monitorias diferenciando normalidad de enfermedad de forma matemática (47).

Continuando con esta línea de investigación, se aplicó la metodología basada en la ley exponencial (43), para cuantificar, mediante los espacios de ocupación de cada uno de los atractores (48), la dinámica cardiaca de neonatos normales y con sepsis, logrando predecir la evolución de la dinámica neonatal hacia un evento de sepsis con una anterioridad de tres a seis horas.

La trayectoria de investigación del grupo Insight se ha dirigido a establecer órdenes físico-matemáticos de la dinámica cardiaca, proporcionando herramientas de ayuda diagnostica más sencillos y fáciles de aplicar que los métodos convencionales de evaluación de la dinámica cardiaca, al basarse en cuantificaciones objetivas, en lugar de clasificaciones descriptivas, siendo útiles para el diseño de software de diagnóstico clínico, y marcapasos basados en programaciones que mantengan rangos de valores apropiados de la frecuencia cardiaca.

Los resultados obtenidos revelan la utilidad práctica tanto en la toma de decisiones de salud pública, como a nivel diagnóstico en la práctica clínica y en el campo experimental en medicina del desarrollo de metodologías que describan órdenes físico-matemáticos en todos los campos de la medicina.

Agradecimientos

Producto derivado del proyecto CIAS-1455, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

Agradecemos de manera especial al Dr. Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones; a la Dra. Martha Bahamón, Vicerrectora Académica; Juan José Filgueira, decano de la Facultad de Ciencias Básicas; al Coronel Médico Jorge Enrique Luque Suárez, decano de la Facultad de Medicina y al Teniente Coronel Médico Luis Antonio Castro Gómez, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina por su contante apoyo y colaboración en nuestras investigaciones. Agradecemos también al Ingeniero Mario Castro, por su constante apoyo a las investigaciones del grupo Insight.

Agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a las Doctoras Natalia Malaver y Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga del Centro de Investigaciones, así como a las enfermeras Silvia Ortiz y Sandra Rodríguez, y a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Alberto Ospina, Director Médico, y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, por el apoyo constante y decidido a nuestro grupo de investigación y así hacer realidad sueños.

Referencias

1. Guyton A, Hall J. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno». En: Guyton & Hall (Eds.) Tratado de fisiología médica. 12a. edición. Barcelona: Elsevier, 2011:3-10.

2. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:2466–2472.
3. Huikuri H, Mäkikallio T, Peng C, Goldberger A, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. Circulation. 2000;101(1):47–53.
4. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am. 1990;262(2):42-49.
5. Mandelbrot B. Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. 2000.
6. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. Rev Colomb Cardiol. 2010;17:115-129.
7. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la Termodinámica. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. 1964. Vol. 1. p 44.1-44.
8. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications. 1979.
9. Feynman R. Comportamiento cuántico. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. 1964. Vol. 1, cap.37.
10. Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. Caos. En: Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. Orden y Caos. Scientific American. Prensa Cientifica S.A.; 1990. p. 78-90.
11. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals; new frontiers of science. New York: Springer; 1992.
12. Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Viteri S, et al. Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium falciparum al HLA clase II. Inmunología. 2009:28(3);115-124.
13. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. Inmunología. 2010;29(1):7-19.
14. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, Bernal P, Avilán N. Diagnóstico Matemático de la monitoria fetal aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot. Rev Fac Med. 2006;54(2):96-107.
15. Rodríguez J. Dynamical systems theory and Zipf – Mandelbrot Law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII FIGO World congress of Gynecology and Obstetric. Kuala Lumpur, Malaysia. November 2006.
16. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(3):211-218.
17. Rodríguez J, Correa C. Predicción temporal de la epidemia de dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la Epidemia. Rev Salud Pública. 2009;11(3):443-453.
18. Mandelbrot B. How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. Science. 1967;3775:636-638.
19. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds S.A. 2000; 341-348.
20. Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa p9. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005;53(2):72-78.
21. Gazit Y, Baish JW, Safabaksh N Leunig M, Baxter L, Jain R. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. Microcirculation. 1997;4:395-402.
22. Rodríguez J. Nuevo método fractal de ayuda diagnóstica para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. Rev UDCA Act & Div Cient. 2011;14(1):15-22.
23. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, et al. Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. Rev Fac Med. 2010;18(2):173-181.
24. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. BMC Medical Physics. 2014;14(2):1-9.
25. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. J. Med. Med. Sci. 2012;3(11):715-720.
26. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. California: Addison- Wesley; 1992. p. 1-48.
27. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. 1a ed. México, D.F.: Wilmington Addison-Wesley Iberoamericana S. A.; 1964. p. 6-1, 6-16.
28. Shannon CE. The mathematical theory of communication. Bell Syst Tech J. 1948;27:379–423.

29. Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis. Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. Rev Colomb Cardiol. 2002;10:65-72.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. BMC Med Phys. 2010;10:1-6.
31. Perkiömäki JS, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. Clin Expert Hypertens. 2005;2(3):149-158.
32. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad. Rev Mex Cardiol. 2009;20(4):183-189.
33. Rodríguez J, Álvarez L, Tapia D, López F, Cardona M, Mora J, et al. Evaluación de la dinámica cardiaca de pacientes con arritmia con base en la teoría de la Probabilidad. Med (Bogotá). 2012;1(34)96:7-16.
34. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Bernal P, Forero G, Salazar G, et al. Confirmación del método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca de aplicación clínica desarrollado con base en la teoría de la probabilidad. Rev Fac Med.2011;19(2):167-177.
35. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Vitery S, Álvarez L, et al. Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. Acta Med Colomb. 2012;37(4):183-191.
36. Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P, Ortiz L, et al. Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter. Rev Colomb Cardiol. 2008;15:50-54.
37. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardiaca dinámica cardiaca caótica del Holter. Rev Acad Colomb Cienc. 2011;35(134):5-12.
38. Rodríguez J. Proportional Entropy applied to the Clinic Prediction of Cardiac Dynamics. ICI Meeting 2012. Tel Aviv, Israel, 2012.
39. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. J Med Med Sci. 2013;4(9):370-381.
40. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: blind study with 600 holter. The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
41. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Isaza D, Salazar G, Correa C, et al. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca. Predicciones de aplicación clínica. En: La Emergencia de los enfoques de la Complejidad en América Latina. Argentina: Comunidad de Pensamiento Complejo (CPC) de Argentina. 2011; En Prensa.
42. Rodríguez J. Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. 7th International Meeting Intensive Cardiac Care. October 30 at November 1; Tel Aviv, Israel. 2011.
43. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. J Med Med Sci. 2011;2(8):1050-1059.
44. Prieto S, Soracipa Y, Correa C, Bernal P, Rodríguez J, Acuña C, et al. Descubrimiento de la cinemática celeste elíptica: Determinación de la órbita de la tierra con la metodología kepleriana. Rev. Col Fís. 2012;44(3):200-205.
45. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. J Med Med Sci. 2013;4(2):79-84.
46. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. J Med Med Sci. 2013;4(7):291-300.
47. Rodríguez J. Nuevo diagnóstico físico y matemático de la monitoria fetal: predicción de aplicación clínica. Momento Revista de Física. 2012;44:49-65.
48. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. J Med Med Sci. 2014;5(5):102-108.

LINFEDEMA CRÓNICO

Jorge Luciano Villán[1], Juan D. Cano Sierra[1] María Paula Patarroyo[1], Andrés Camilo Garay[1], Julián Alberto Bernal[1], Zuli Carrero G[2], Lukas Ríos[3]*

Resumen

El linfedema crónico es una patología que se origina en el sistema linfático, el cual es el encargado del drenaje de líquido y proteínas que han escapado de la sangre al intersticio. Este forma una red vascular, de la cual se desprende el linfedema crónico, patología que no cuenta con muchos estudios acerca de su prevalencia, sin embargo, se considera que en EE.UU hay alrededor de 1.15/100.000 nacimientos para el linfedema primario (congénito) y adicionalmente se estima que alrededor del 20% de las mujeres que son sometidas a tratamiento de cáncer de mama, que implica resección de la misma con vaciamiento ganglionar, presentan linfedema secundario al procedimiento quirúrgico. En esta revisión se ahondará acerca de los mecanismos fisiopatológicos, que pueden explicar cada uno de los tipos de linfedema crónico, su tratamiento y sus implicaciones médicas.

Palabras clave: Linfedema, Vasos Linfáticos, Linfa, Sistema Linfático, Edema.

CHRONIC LYMPHEDEMA

Abstract

Chronic Lymphedema is a condition originated in lymphatic system, which is responsible for the drainage of fluid and proteins that have escaped from the blood to the gap. It forms a vascular network where chronic lymphedema removes from itself ; a pathology that doesn't have many studies of this prevalence. However, it is estimated that US is around 1.15 / 100,000 births for primary lymphedema (congenital). In addition, it is estimated that almost 20% of women who are undergoing treatment for breast cancer, which implies resection with lymphadenectomy, exhibit secondary lymphedema surgical procedure. This review will focus so deep on pathophysiological mechanisms wich explain each one of chronic lymphedema types, its treatment and medical implications.

Keywords: Lymphedema, Lymphatic Vessels, Lymph, Lymphatic System, Edema.

[1] Estudiantes de la Facultad de Medicina, X Semestre. Universidad Militar Nueva Granada.
[2] Estudiantes de la Facultad de Medicina, V Semestre. Universidad Militar Nueva Granada.
[3] Cirujano General, Especialista en Cirugía Cardiovascular
[*] Correspondencia: Jorge Luciano Villán Gaona, george.l_vg@hotmail.com. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

Si no hay una reabsorción de proteínas de alto peso molecular que se encuentran en el intersticio debido a una falla en el transporte de linfa; se provoca retención de agua y electrolitos; lo que lleva a un edema linfático. Aunque es una patología irreversible, es importante identificar en qué estadio se encuentra la enfermedad para tratarla a tiempo y detener su evolución. Las infecciones bacterianas de la piel son las complicaciones más frecuentes, ya que las bacterias consiguen un buen sustrato para su supervivencia y crecimiento. El drenaje linfático manual, la presión mecánica, prendas de presión, elastocompresión, manejo farmacológico y quirúrgico son los tratamientos más frecuentes usados en el linfedema con el fin de evitar su progreso.

Definición, epidemiología y fisiopatología

El sistema linfático es una red de transporte que se encarga de drenar el líquido y las proteínas que se han escapado de la sangre al intersticio y devolverlas a la circulación venosa (1). Adicionalmente puede arrastrar microorganismos del intersticio y lípidos en su porción intestinal (2). Está compuesto por vasos especializados, revestidos por una monocapa de células endoteliales unidas casi en su totalidad por desmosomas, seguido de un tejido conectivo subendotelial rodeado de una o dos capas de musculo liso y finalmente un tejido conectivo denso de revestimiento (2). Adicionalmente los ganglios funcionan como punto de control de la respuesta inmune (1).

El trama vascular se encuentra ampliamente distribuido en el intersticio y se divide en tres compartimientos: 1) el epifascial (superficial), encargado de drenar la dermis y el tejido celular subcutáneo, 2) el subfascial (profundo) que drena la linfa producida por los músculos, huesos, articulaciones y nervios y 3) el órgano específico, en el que su función se limita únicamente a un órgano (2).

Normalmente, las células endoteliales de los capilares linfáticos, se superponen formando válvulas (open junctions) por donde ingresa el ultra filtrado intersticial. Estas representan el 2,3% de la superficie, sin embargo, cuando estos capilares se dilatan, abarcan un 7% de la superficie total. La apertura de dichas válvulas se logra, gracias a la diferencia de presión entre el intersticio y el capilar, lo que asegura un mayor flujo de líquido intersticial hacia los capilares cuando sea necesario. Luego, la diferencia de presiones se invierte, siendo mayor en el capilar, lo que hace que las células se aplanen y distiendan, de tal manera que las superficies celulares se separen y permiten el flujo de líquido al intersticio, mas no de elemento formes, conformándose finalmente la linfa, la cual es impulsada a través del vaso linfático, gracias a su capa muscular principalmente (2).

El linfedema aparece cuando existe un fallo en el drenaje linfático, lo que hace que se acumulen proteínas y productos del metabolismo celular en el intersticio. Esto aumenta su presión oncótica y de esta manera, aparece el edema (3). Según sus causas, encontramos los linfedemas hereditarios (primarios) y adquiridos (secundarios), desencadenados por eventos traumáticos, cirugías, infecciones, entre otros (1).

Esta patología presenta 4 estadios, inicialmente encontramos una fase de "Linfedema Oculto", en la que se empiezan desencadenar cambios inflamatorios patológicos, que se limitan a los capilares linfáticos y tejido blandos circundantes, que causan fibrosis, deposición de lípidos, inmunosupresión y proliferación microvascular. Posteriormente empieza a aparecer incompetencia valvular del endotelio linfático, destrucción de los elementos contráctiles (linfangioparálisis) y ectasia gradual de los colectores linfáticos (1) (Tabla 1).

Tabla 1. *Estadios en la enfermedad tomado de "International Society of Lymphology"*

Estadio	Hallazgos
0	Preclínico, con posible evolución a linfedema.
1	Edema con fóvea que revierte con tratamiento médico y disminuye al elevar la extremidad afectada.
2	Edema con fóvea que revierte parcialmente con tratamiento médico y no disminuye al elevar la extremidad.
3	Elefantiasis, edema sin fóvea, con compromiso cutáneo e infecciones recurrentes.

En estadios más avanzados de la enfermedad, la inflamación crónica es el principal mecanismo fisiopatológico (2). Gracias a la acción de linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Estas células producen citoquinas inflamatorias como el CTFG, TGF – β y PDGF, las cuales activan a los fibroblastos, lo que aumenta la producción de fibras de colágeno, se deposita en el tejido conectivo y provoca la aparición de esclerosis de la piel y del tejido celular subcutáneo (3).

Por otro lado las infecciones surgen como una de las principales complicaciones del linfedema. Esto ocurre porque los depósitos de proteínas y fluidos funcionan como un buen sustrato para el crecimiento de bacterias y la respuesta inmune local se encuentra comprometida

secundaria a la disfunción linfática. Se ha documentado que existe una estrecha relación entre el linfedema y la acumulación de lípidos, como otra complicación de la enfermedad (1). Sin embargo no se han esclarecido los mecanismos de dicho vínculo, aunque posiblemente, la inflamación crónica lo explique (1).

Finalmente el linfangiosarcoma, es una de la complicaciones más graves, que llevan a la perdida de la extremidad afectada e incluso a la muerte del que la padece. Sin embargo, su incidencia es muy baja (0,07 – 0,45% de los pacientes con linfedema secundario a vaciamiento ganglionar por mastectomía (4).

Tipos de linfedema y clasificación

Linfedema primario

Es una entidad que no es común, sin embargo no es extraña, se denomina linfedema primario, cuando este deriva de alteraciones congénitas. La prevalencia de este no es bien conocida presentando un rango bastante amplio que va desde 1:6000 a 1:10000 nacimientos; los síndromes asociados demuestran un patrón autosómico recesivo y adicionalmente se ha evidenciado predominancia en la mujer, sin embargo aún no se encuentra la causa.

Cuando se estudia más a fondo las causas de linfedema primario, se encuentra frente a un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos, de los cuales aún no se tiene clara su fisiopatología, sin embargo dentro de su sintomatología evidencian linfedema, entre estos, de transmisión recesiva se encuentran el síndrome de Hannekam (lifangiectasia y linfedema), síndrome de Prader-Willi (alteración cromosoma 15, retraso en desarrollo psicomotor y alteración en producción de hormonas hipofisiarias) y el síndrome de Aegenaes (colestasis y linfedema); otros desórdenes de transmisión dominante son el síndrome de Noonan (cardiopatías, estenosis pulmonar y linfedema), síndrome de Von Recklinghausen (neurofibromatosis) y el síndrome de Adams Oliver (agenesia de extremidades o porciones de las mismas y linfedema) (5).

Enfermedad de Milroy

Se le conoce de este modo a la forma de presentación de linfedema congénito cuando este no está encajonado como síntoma de algún síndrome; descrito por primera vez en 1892, esta patología se presenta por la mutación en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento vascular (VEGFR-3) lo cual genera desordenes en la formación de la vasculatura, conllevando a hipoplasia de los conductos linfáticos (6).

Linfedema Dischitiasis

Es un tipo de linfedema que se distribuye de manera distal, y se encuentra asociado a una línea adicional de pestañas (distichiasis) que crecen de las glándulas de meibomio en la parte interior de los párpados (6).

Enfermedad de Meige

Es el tipo más común de linfedema primario, se presenta más comúnmente en niñas y el tiempo de presentación se relaciona con la menarquia lo cual hace pensar en una relación directa entre cambios hormonales y la aparición del mismo (6).

Linfedema secundario

El linfedema secundario es más frecuente que el primario dado a que este no deriva de alteraciones genéticas o se relaciona con síndromes poco frecuentes, este se debe a obstrucción de los vasos linfáticos que se da por tumores, infecciones (filariasis) o cirugías de resección ganglionar que deriva en sobrecarga del sistema hasta colapsarlo; en los últimos años también se han reportado casos de linfedema secundario a uso de medicamentos (sirolimus conocido como rapamicina, inmunosupresor usado para evitar el rechazo a órganos trasplantados); el hecho de detener el uso de dichos medicamentos no ha sido demostrado como relación directa para desaparecer el linfedema crónico, pero denota gran importancia.

Existen otras causas menos frecuentes de linfedema secundario, en ciertos países y regiones del mundo es bastante común la presencia de linfedema secundario a infecciones por filarias que migran por el sistema linfático causando obstrucción del mismo, generando patologías como la elefantiasis, otras causas en otro medio es la obesidad, donde se ha encontrado fuerte relación entre esta y la aparición de linfedema dado a que el organismo se encuentra en un estado inflamatorio y derivado de esto, varias enfermedades inflamatorias sistémicas pueden presentar dentro de su clínica linfedema como lo son la artritis reumatoide y la psoriasis (7). Finalmente entidades en donde el cuerpo se expone a sobrecarga de líquidos también pueden sobrecargar el sistema linfático, como lo son la falla cardiaca y el exceso de filtración de los capilares venosos.

Lipedema

El lipedema es una entidad en donde existe un aumento simétrico de ambas extremidades inferiores, secundario a un depósito excesivo de tejido adiposo en el tejido celular

subcutáneo, este no debe ser confundido con el linfedema que como ya hemos ilustrado es la acumulación de líquido linfático derivado de diversas causas (8).

Diagnóstico

Historia Clínica

La historia debe incluir el tiempo de inicio, la ubicación de la hinchazón, el dolor y otros síntomas, los medicamentos que pueden causar hinchazón, el curso de la progresión de la inflamación, y los factores asociados a la aparición de la inflamación, como el cáncer, lesión o infección. Un historial familiar es importante para el diagnóstico de las formas hereditarias de linfedema (9).

Examen Físico

Debido a que esta es una patología de carácter progresivo (9), lento, que puede aparecer en cualquier etapa de la vida, y en cualquier momento con o sin un desencadenante (10), es de vital importancia que se haga un diagnóstico precoz debido a su impacto sobre un tratamiento más eficaz, además, es pertinente hacer el diagnóstico diferencial con edemas no linfático como el venoso o sistémico (9) (Tabla 2). Las manifestaciones clínicas que se dan en el linfedema ocurren secundarias a la acumulación de líquido edematoso subcutánea y en el tejido adiposo; cuando la acumulación de líquido intersticial es crónica conlleva al inicio de la respuesta inflamatoria (11).

Estos cambios patológicos se manifiestan inicialmente como hinchazón, sensación de pesadez, molestias y problemas de movilidad de la extremidad. Aunque la inflamación por sí sola no suele causar molestia severa, los pacientes son propensos a desarrollar episodios recurrentes de celulitis, erisipela, tiña pedís, y linfangitis que pueden producirse debido al aumento de la proliferación microbiana en el líquido acumulado lo que conduce a una mayor destrucción de los vasos linfáticos, empeorando así el edema (12).

Los cambios en la piel incluyen hiperpigmentación (12), hiperqueratosis que puede estar cubierta de costras amarillentas que drenan un líquido cetrino claro de olor desagradable (linforragia), este líquido irrita a la piel circundante provocando una dermatitis de contacto que extiende aún más la lesión, piel de naranja, pequeñas pápulas conocidas como papilomatosis, formación de ampollas de líquido (linfangiectasias) y ruptura de la piel y drenaje de este (linforrea) con mínimos traumatismos (13).

El signo de Stemmer que se considera patognomónico es un test que consiste en pinzar el 2 dedo del pie edematizado y si no se puede elevar fácilmente es porque hay edema localizado en la zona dorsal del dedo del pie siendo positivo (11). Cuando el edema es de las extremidades inferiores comienza en el dorso de los pies, regresivamente compromete el tobillo, la pantorrilla lo que se conoce como edema en bota y termina en la ingle (14).

Volumetría

Debido a que el linfedema es ocasionado por aumento de la concentración de líquido en los tejidos se usa la medición del volumen del mismo para cuantificar la presencia y la gravedad de linfedema y seguir la respuesta al tratamiento (15). Es posible cuantificar el volumen de líquido mediante cuatro técnicas distintas:

1. Medición con cinta, se toman a intervalos definidos, usando fórmulas geométricas para calcular el volumen total; esta técnica puede ser muy precisa si se hace exactamente de la misma manera cada vez, y es aún más exacta si lo hace la misma persona.

Tabla 2. *Comparación clínica del linfedema con otros tipos de edema*

Síntomas	Linfedema	Estasis venosa	Falla cardiaca	Lipedema
Lateralidad	Unilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
Simetría	Asimétrico	Asimétrico	Simétrico	Simétrico
Consistencia	Duro	Blando	Blando	Blando
Signo de Godet	Presente en I y II Ausente en III	Presente	Presente	Presente
Respuesta a la elevación	Efectiva en I y II Inefectiva en III	Efectiva	Efectiva	Inefectiva
Coloración de la piel	Normal	Cianótica	Violáceo	Pálida
Signos clínicos	Stemmer	Piernas cansadas	ICC	Adiposidad

2. Perometría, utiliza un escáner electrónico óptico infrarojo y un ordenador para calcular la cantidad de volumen presente en la parte del cuerpo donde se toma la medida. Esta técnica ha demostrado detectar cantidades tan pequeñas como un cambio del 3% en volumen de la extremidad.

3. Desplazamiento de agua: se sumerge la parte del cuerpo que quiere medirse en un cilindro grande con agua, y se mide la cantidad de agua desplazada hacia fuera (15). Todos estos métodos son muy precisos cuando se hacen correctamente, sin embargo, son dependientes de un operador, de su experiencia y destreza además de la buena calibración de los equipos.

4. Espectroscopía de bioimpedancia (BPI) es un método para medir el contenido de agua en los tejidos, con él es posible medir el líquido intersticial que lleva al diagnóstico de linfedema, puede detectar cambios tempranos asociados con linfedema, se realiza pasando una pequeña corriente eléctrica, sin dolor, a través de la extremidad y se mide la resistencia a la corriente (impedancia).

La máquina utiliza ciertas frecuencias de corriente eléctrica para determinar si existe más fluido en comparación con la extremidad contralateral. Cuanto mayor sea el contenido de agua en el tejido intersticial, menor es la resistencia, no obstante, no puede diferenciar el linfedema de otros tipos de edema. Sin embargo no es posible diferenciar el linfedema de otros tipos de edema. Por ende son más utilizados para el seguimiento de los efectos del tratamiento en lugar de hacer un diagnóstico (16).

Radiografía simple

Las radiografías de los huesos pueden identificar flebolitos en pacientes con malformaciones linfáticas y malformaciones venosas (17).

Tomografía axial computarizada (TAC), Imagen por resonancia magnética y Ultra sonido (US)

La TAC se ha demostrado que es altamente sensible (97%) y específica (100%) para confirmar el diagnóstico de linfedema (18). Además, son útiles para diagnosticar las causas de obstrucción, en caso de que las hubiese y el clásico patrón en colmena de abejas que sirve para diferenciar el linfedema del lipedema (13).

La tomografía computarizada se puede utilizar para dirigir la biopsia percutánea para el diagnóstico histológico de neoplasia (16). La exploración por ultrasonido (US) se ha usado para detectar filarias en elefantiasis, pero tiene poca sensibilidad. El ultrasonido puede ser usado para localizar los nódulos linfáticos para la biopsia percutánea (16). Algunos tipos de US son capaces de detectar la presencia de exceso de líquido en los tejidos (9).

Medicina nuclear

La linfogammagrafía es un estudio de medicina nuclear que se utiliza para proporcionar imágenes de los vasos y ganglios linfáticos. Se realiza con una inyección subcutánea de albumina sérica humana marcada con tecnecio 99 (99mTc) o sulfuro coloidal marcado con 99mTc y se toma una fotografía de la zona (19). Es precisa para la detección de anormalidades del sistema linfático en las extremidades independientemente de la causa, muestra flujo y áreas de reflujo linfático lento o ausente (9), puede revelar anomalías en la captación de la linfa en los ganglios linfáticos y puede predecir respuesta al tratamiento (19).

No obstante, tiene como desventajas que identifica anormalidades linfáticas en una etapa tardía, después de haberse producido el linfedema (17), es operador dependiente tanto de la calidad del contraste, estado y la calibración de la máquina (11).

La radiografía con contraste (linfografía) es el estándar de oro para ver los colectores y ganglios linfáticos, pero tratándose de una técnica invasiva está casi en desuso. La linfografía radioisotópica, en cambio, permite un análisis cuantitativo y cualitativo de la función linfática y puede discriminar el linfedema del lipedema y otros edemas; así como distinguir entre diversos mecanismos de falla linfática (13).

Una nueva técnica de imagen de los vasos linfáticos es Near Infra-Red Florescence Imaging (NIR) que usa un marcador conocido como indocianina verde (ICG). La ICG es inyectada dentro de la piel e inmediatamente es fotografiada con una cámara infrarroja fluorescente dinámica es decir en tiempo real. Con este marcador incluso vasos linfáticos muy pequeños pueden ser visualizados además de los vasos linfáticos que no se contraen o palpitan con normalidad. NIR-ICG puede diagnosticar el linfedema y encontrar anormalidades en una etapa temprana, posiblemente antes de que el edema sea evidente (19).

Cámara hiperbárica

Aún no está bien esclarecido pero se ha visto que la oxigenoterapia logra detener la fibrosis linfática, logrando preservar el flujo linfático (36).

Genética

Son apropiadas para aquel paciente en quienes se diagnostica linfedema primario. Debe realizarse un cariotipo el cual va a determinar la presencia de anomalías cromosómicas tales como el síndrome de Turner que se puede asociar con el linfedema. La enfermedad Milroy tiene un defecto específico del gen del FLT4 que es responsable de producir una proteína llamada receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3). Los genes FOXC2 y SOX18 también se asocian con linfedema (15) (Tabla 3).

Tabla 3. *Aproximación diagnóstica del linfedema.*

Aproximación Diagnóstica
Historia clínica
Examen físico
Exámenes básicos
Linfogammagrafía
MRI con o sin contraste
TAC
US
Exámenes complementarios
Linfografía con radioisótopos
Linfangiografía con contraste
Volumetría
Espectroscopia de bioimpedancia
Linfangiografia por fluorescecia
LinfangioTAC o LinfangioMRI

Tratamiento médico y conservador del linfedema

Tratamiento conservador

Existen varios tratamientos conservadores; las técnicas de compresión como las bandas multipaca y prendas de presión, estas específicamente restauran la presión hidrostática y mejoran el flujo linfático en los miembros afectados (20). El drenaje manual de los vasos linfáticos (DML), especialmente las técnicas de bombeo rítmico se usan para masajear el área afectada y mejorar el flujo sanguíneo. Se cree que el masaje causa contracción superficial de los linfáticos lo que aumenta el drenaje linfático (21).

La terapia de descongestión completa (TDC) incluye el DML, compresión elástica, cuidados de la piel y ejercicio. La finalidad de la TDC es reducir y controlar la cantidad de edema en el miembro afectado y restaurar la función previniendo la infección (22). La compresión elástica debe ser de por lo menos 40 mmHg para que sea efectiva (23). Un meta-análisis de los efectos de la DML en el linfedema relacionado con cáncer de mama demostró que no existe diferencia significativa entre DML y a largo plazo en la reducción del volumen del edema (21).

La terapia mecánica incluye la compresión mecánica intermitente (CMI) la cual se basa en manguitos de compresión avanzados que simulan la acción de aclaramiento de los músculos en las extremidades (4), estas bombas generan presiones de hasta 150 mmHg (23). La terapia láser de bajo nivel (TLBN) usa una onda de baja intensidad que actúa a nivel mitocondrial lo que lleva a un aumento de la producción de ATP, modulación de especies reactivas e inducción de factores de transcripción que disminuyen la inflamación y promueve la formación de vasos linfáticos (24). Un meta-análisis que comparó todas estas técnicas demostró que a pesar de ser inocuas existe una alta heterogeneidad con respecto a su efectividad, debido a que los estudios de baja calidad mostraron beneficios que apenas llegaban al primer año (20).

Tratamiento farmacológico

Fracción flavonoide micronizada purificada (FFMP)

La evidencia señala que dos tabletas de Fracción flavonoide micronizada purificada de 500 mg diarias mejoran la microangiopatía asociada con la insuficiencia venosa crónica aumentando la presión intralinfática y el diámetro y permeabilidad de los vasos linfáticos (25). Se ha demostrado que la FFMP es benéfica en el edema cíclico idiopático y el linfedema posmastectomía (23). Un estudio observacional con 26 pacientes entre 20 a 55 años con linfedema unilateral secundario a filariasis demostró que la FFMP redujo de manera significativa el edema en un 63.8% (26). Otro estudio con 54 pacientes que fueron llevadas a mastectomía radical demostró que la FFMP compara con placebo no tenía diferencias significativas en la incidencia de linfedema postoperatorio (27). A pesar de los resultados no existen estudios aleatorizados que muestren la efectividad de la FFMP en el tratamiento del linfedema crónico y su uso es todavía controversial.

Benzopironas

Este grupo de fármacos son efectivos en reducir el edema, disminuir la temperatura de las extremidades, evitar la infección y mejorar la sintomatología (23). La benzopirona cumarínica (BaP – 5,5 -Benzo-pyrone) ha sido el fármaco más usado y estudiado. Su mecanismo de acción consiste

en aumentar la resistencia hidráulica de la membrana capilar y la tasa de degradación en el intersticio aumentando el número de macrófagos (28). Un meta-análisis de Cochrane que incluyó 15 estudios aleatorizados de los cuales 4 de ellos llegaron a la conclusión de que la BaP fue significativamente más eficaz que el placebo al reducir el edema y más eficiente al mejorar los síntomas físicos (27), no obstante, la mala calidad de los estudios imposibilitó llegar a una conclusión. Igualmente otro meta-análisis que intentó determinar la efectividad de la BaP en linfedema posradioterapia no pudo obtener conclusiones y determinó que este fármaco tiene un riesgo de hepatotoxicidad que clínicamente es importante (29).

Terapia linfangiogénica

Las últimas investigaciones se basan en la linfangiogénesis terapéutica; se cree que esta terapia permitiría regenerar y llevar teóricamente a la cura de la enfermedad. No obstante no existe evidencia suficiente para soportarla. El HGF (Hepatocyte groth factor) se ha identificado como una potencial citoquina con propiedades linfangiogénicas in vivo (1). Otras investigaciones se han centrado en el VEGF-C el cual activa el receptor VEGF-C3 en las células endoteliales linfáticas y se ha demostrado en estudios en animales que disminuye el edema.

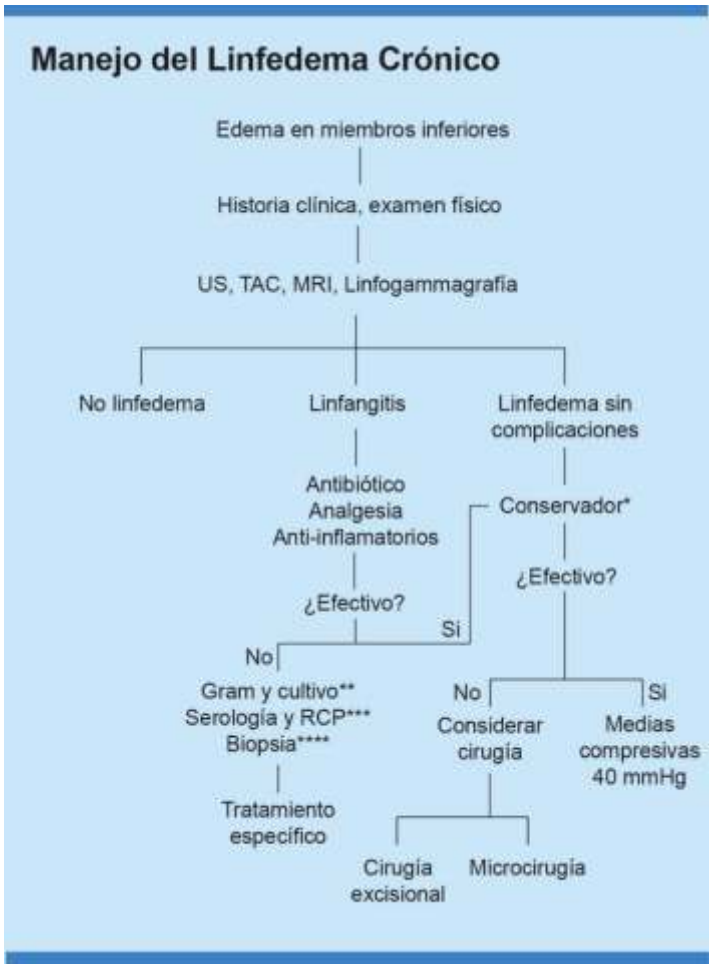


Figura 1. *Manejo del linfedema crónico. *Incluye terapia de descongestión completa (TDC), compresión mecánica intermitente (CMI) o terapia láser de bajo nivel (TLBN). **El gram y cultivo tienen efectividad en detectar microorganismos multi-resistentes pero es relativamente insensible. ***La serología es útil para diagnosticar linfangitis por F. tularensis e Histoplasma, la RCP no tiene evidencia pero podría ser útil en el hallazgo de Nocardiosis, Leishmaniasis o Tularemia. ****La biopsia es útil para identificar células malignas como en la linfangitis carcinomatosa o neoplasia linfática. RCP: reacción en cadena de la polimerasa; US: ultrasonografía; TAC: Tomografía Axial Computarizada; MRI: Magnetic Resonance Imaging.*

Tratamiento quirúrgico del linfedema

La última instancia del tratamiento debe ser la cirugía, el 95% de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento no quirúrgico (30), agotada esta instancia se podría pensar en la reconstrucción de vasos linfáticos o en la cirugía excisional (19,4,32), El tratamiento quirúrgico provee beneficio en pacientes seleccionados, pero requiere aun así de la terapia compresiva por el resto de su vida. La mayoría de los estudios muestran una marcada reducción del volumen linfático, observándose los siguientes porcentajes: cirugía excisional 91,1% de reducción del linfedema, reconstrucción de vasos linfáticos 54,9% y por último el trasplante de nodos linfáticos 47,6% (31).

Indicaciones quirúrgicas

Actualmente hay pocos estudios comparativos entre las diferentes opciones quirúrgicas, por ende no se ha podido establecer un estándar terapéutico para el linfedema adquirido, sin embargo, las principales indicaciones para que el paciente sea llevado a cirugía son, a) pacientes con linfedema en estadios II y III con un deterioro funcional grave, b) episodios recurrentes de linfangitis, c) dolor grave a pesar de un tratamiento médico óptimo, d) falla del tratamiento médico, e) estética (19,31,32), f) linfedema causado por obstrucción linfática proximal con linfáticos distales patentes, g) fístula linfocutánea o megalinfáticos (16).

Reconstrucción de vasos linfáticos, microcirugía o supramicrocirugía

Este procedimiento se debe considerar cuando hay obstrucción proximal linfática con un sistema distal conservado y dilatado o en pacientes que desarrollan linfedema poscirugía (19). Lo que se busca es restaurar el drenaje eficaz de la extremidad linfedematosa. En general, con la reconstrucción se muestra una mejora en el paciente de un 30% al 40% y una reducción del volumen de un 40 a 50% (4). Estudios muestran resultados alentadores con la microcirugía para el tratamiento del linfedema en pacientes con cáncer de seno (33).

Sin embargo algunos estudios no son muy concluyentes en cuanto a que la reconstrucción mejore o empeore los síntomas relacionados al linfedema en pacientes tratadas por cáncer de seno. La reconstrucción no se recomienda en pacientes con linfedema posinflamatorio o linfedema primario con oclusión distal (19,32). Afortunadamente la capacidad de regeneración de los linfáticos ha mostrado gratificantes resultados (32,31). Entre los tipos de reconstrucción esta la microcirugía (anastomosis entre el vaso linfático y la vena - ALV), la supramicrocirugía (anastomosis del sistema linfático subdérmico y las vénulas menores de 0,8 mm de diámetro - ALL) y el trasplante de nodos linfáticos (19,31).

Anastomosis linfo-venosa (ALV)

En una serie de 95 pacientes donde se obtuvo una reducción del 50% a más del 75% del edema de la extremidad, resultados obtenidos en el 81% de los pacientes, otro número importante de sujetos mostraron resultados muy favorables, obteniendo mejoría de la funcionalidad de la extremidad y del edema en todos sus pacientes y estos resultados fueron mantenidos a 5 años, según lo muestra Campisi y Col. (19).

Anastomosis linfo-linfática (ALL)

Procedimiento descrito por Baumeiter, correspondiente a un estudio realizado en 66 pacientes con linfedema secundario y/o edema leve. Con una reducción del volumen en el 60% de los pacientes, resultados que se mantuvieron entre 1 a 5 años (32), sin embargo, un problema inherente de este procedimiento es la formación de coágulos dentro del sistema linfático ya que la presión venosa puede ser mayor que la presión ejercida por el vaso linfático.

Con el avance a la supramicrocirugía se pudo desarrollar la anastomosis linfaticovenular disminuyendo el riesgo de reflujo y de trombosis ya que la localización de los vasos seleccionados es subdérmico, con este se obtienen mejores resultados a 8 años, además, el 80% de los pacientes mostraron una reducción del 22 al 27% del volumen, mejoramiento del transporte linfático por linfocistografia, acortamiento del tiempo de hospitalización (19,32,31). Hay datos en la literatura que indican que la anastomosis linfo-linfático produce una mejoría leve de menos del 30% del edema del miembro en el posoperatorio (31). En dos meta-análisis importantes uno realizado por Cormier y Col. se reportó una reducción del volumen del 55% aproximadamente y el otro encabezado por Campisi y Col., se encontró una reducción del 67% del volumen en el 83% de los pacientes (31).

Trasplante de nodos linfáticos

Se realizó en pacientes con vasos linfáticos hipoplásicos, fibróticos y con linfedema primario con una oclusión proximal (pélvica), esta técnica puede incluir el trasplante de ganglios linfáticos de epiplón y de células estrómales de medula ósea. Con la transferencia tisular se busca eliminar el exceso de fluido intersticial y se transfiere tejido linfático en un área congestionada, se realiza una anastomosis con

los vasos linfáticos restableciendo una nueva vía de flujo de la linfa (19,4,31). En cuanto al injerto de tejido enteromesenterico, es un segmento de íleon con mesenterio que se liga a la femoral o al nódulo linfático, permitiendo una derivación de los linfáticos pélvicos obstruidos. Otro tipo de tejido son colgajos de epiplón con vasos linfáticos intactos, sin embargo, los primeros intentos con este tipo de injerto no mostraron buenos resultados (19). Entre las complicaciones más frecuentes son el rechazo del injerto, el daño del vaso linfático del donador y la persistencia del linfedema.

En una revisión sistemática se encontró una reducción del volumen en un 47%, según Cormier y Col. Se encontró que los pacientes tratados con el trasplante de células estromales tuvieron un 81% de reducción del volumen, como indica Hou y Col. Sin embargo en el 2008, en un estudio de casos y controles; encontraron un incremento en el volumen de la extremidad después del trasplante de tejido de un 13% comparado con el grupo control, según lo muestra Belcaro y Col. (31).

Van der Walt modifico la técnica usada por Charles agregándole presión negativa a la herida, buscando mejorar el cuidado del injerto, obtuvo buenos resultados en 9 pacientes, sin mayor complicación y mostró mejor funcionalidad (35).

Cirugía excisional

Su historia empieza en la india para 1912 con Charles en una serie de pacientes con linfedema escrotal, su procedimiento consistió en resección masiva del escroto, piel del pene y tejido subcutáneo, cubriendo el pene con un injerto de piel. Charles plantea la posibilidad de aplicar este procedimiento en pacientes con linfedema del miembros inferiores usando injertos de piel posterior a la resección de piel y tejido subcutáneo afectado por el linfedema, en esta técnica se corre gran riesgo de necrosis del injerto por ende sus indicaciones son exquisitas (32), aun así, es la única opción cuando el paciente no cuenta con linfáticos residuales de un buen tamaño, generalmente son pacientes con linfedema recalcitrante en estadio II y III severo, edema moderado y piel relativamente sana o sencillamente cuando hay falla en el tratamiento médico o de reconstrucción (4). En el procedimiento parte o todo el tejido linfoedematoso es removido, buscando mejorar la funcionalidad y el contorno de la extremidad (19), pero, no mejora la circulación de la linfa (32).

Cirugía de Homans o Kontoleon

La intervención de Kontoleon o de Homans, procedimiento que se hace en dos tiempos uno por la cara medial y 3 a 6 meses después en la cara lateral, consiste en hacer una incisión en las respectivas caras de miembro inferior que va desde el maléolo hasta la porción media del muslo (32), se hace un colgajo de 1-2 cm de grosor, posteriormente se reseca el tejido subcutáneo, la fascia profunda que está por debajo de los colgajos y la piel sobrante. El 80% de los pacientes muestran reducción importante y duradera del tamaño de la extremidad y un 10% presentaron complicaciones importantes (4,31).

Cirugía de Charles

Otro tipo de reducción es con la técnica de Charles, que es más radical ya que implica la resección completa y circunferencial de la piel, tejido subcutáneo, fascia profunda de la pierna hasta el dorso del pie. Claramente el paciente presentara una reducción inmediata del volumen y de la circunferencia de la extremidad, el 10 al 15% presentan complicaciones, la principal es la infección del injerto cutáneo (4,31).

Liposucción

El principal contribuyente al edema de los miembros es el fluido. No obstante, hay una marcada hipertrofia del tejido adiposo en los pacientes con linfedema crónico. Se cree que la causa es la pinocitosis de las células blancas y la activación de fibroblastos que llevan a hipertrofia del tejido subcutáneo en la extremidad edematizada (16). Como resultado de la hipertrofia, la terapia de compresión y la TDC no suelen funcionar. La liposucción consiste en la eliminación quirúrgica del exceso de tejido adiposo. Consiste en una serie de pequeñas incisiones (3mm) que se hacen en la extremidad. Varias cánulas conectadas a una bomba de vacío, se insertan en las incisiones y el tejido adiposo edematoso se elimina mediante aspiración. La liposucción se realiza alrededor de la circunferencia de la extremidad del extremo distal al proximal (34). El principio de usar la liposucción es un derivado de la cirugía excisional. A pesar de que es totalmente paliativo, permite una reducción de volumen en el linfedema resistente de las extremidades y debe ser usado en pacientes que estén dispuestos a usar prendas de compresión de por vida (32). Una revisión sistemática que comparó varias técnicas quirúrgicas y evaluaron 5 estudios sobre liposucción encontrando una reducción del volumen del edema de un 18% a 118% en los primeros 6 a 12 meses (31). A pesar de la evidencia, es poco probable que la liposucción sea más efectiva que los procedimientos anteriores (28). Las complicaciones más frecuentes son la parestesia transitoria, abrasiones y quemaduras superficiales, neumonía y erisipelas (16).

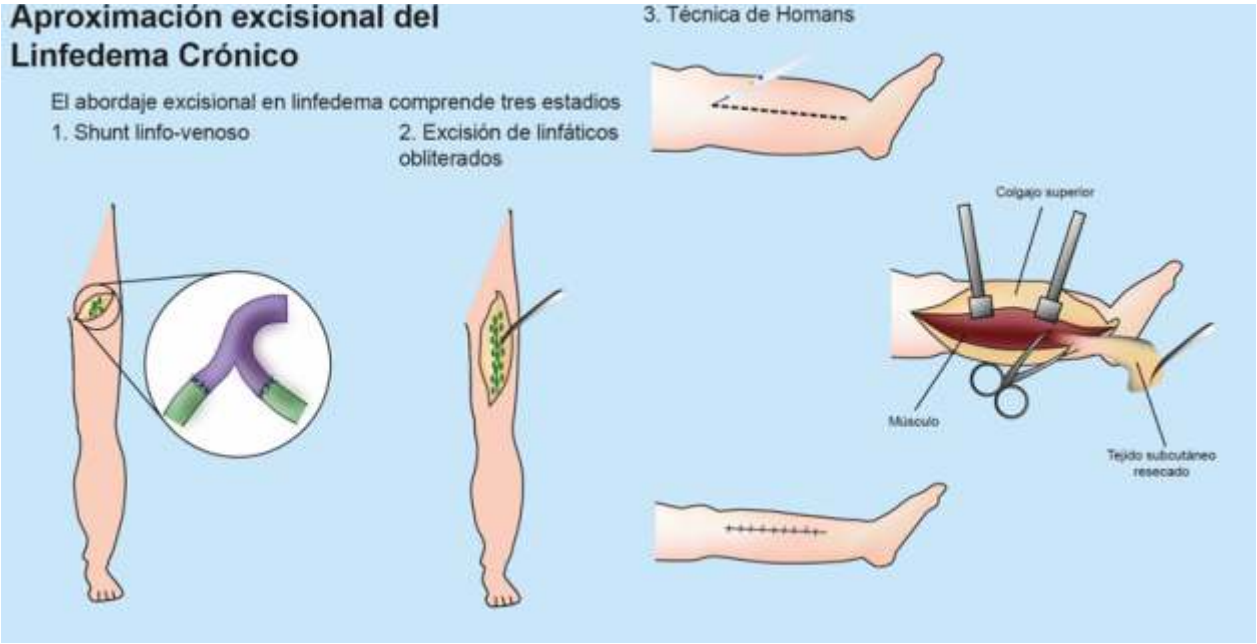


Figura 2. *Manejo quirúrgico del linfedema crónico.*

Referencias

1. Saito Y, Nakagami H, Kaneda Y, Morishita R. Lymphedema and therapeutic lymphangiogenesis. Biomed Res Int. 2013:804675
2. Idiazabal G. Histología del sistema linfático. Flebología y Linfología. 2010;13:797–804.
3. Modi S, Sc M, Stanton AWB, Ch MBB, Ph D, Russell H. Regional Distribution of Epifascial Swelling and Epifascial Lymph Drainage Rate Constants in Breast Cancer-Related Lymphedema. Lymphat Res Biol. 2006;3(1):3–15.
4. Townsend C, Beauchamp B. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice 18th ed; 2014. p.2004.
5. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(10):799–806.
6. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone P a S. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. CA Cancer J Clin. 2009;59(1):8–24.
7. Pérez J, Salem Z. C, Henning L. E, Uherek P. F, Schultz O. C. Linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama. Cuadernos de Cirugía. 2001;15(1):107–15.
8. Rocha TL. Artículo de revisión Linfedema y lipedema: similitudes y diferencias en su fisiopatología y tratamiento. Dermatología Rev Mex. 2010;54(3):133–140.
9. NLN Medical Advisory Committee. The Diagnosis And Treatment Of Lymphedema. National Lymphedema Network. 2011;(February):1–19.
10. Arias A, Álvarez M, Martín R, Villarino C. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. Rehabilitación. 2010;44:29–34.
11. Warren A, Brorson H, Borud L, Slavin S. Lymphedema: a comprehensive review. Annals of plastic surgery. 2007;59(4):464–72.
12. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. J Am Acad Dermatol. 2008 ;59(2):324–31.
13. Allevato A, Bilevich E. Linfedema. Act Terap Dermatol. 2008;31:294–301.
14. Srur E. Linfedema. Médica Clínicas las Condes. 2008;19(1):115-121.
15. Rockson SG. Pathophysiology of lymphedema. Seminars in oncology nursing. 2013;29(1):4–11.
16. Robless P, Lim J, Geroulakos G. Lymphoedema. Surgery (Oxford). 2010;28(6):268–72.
17. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. The American journal of medicine. Elsevier Inc. 2012;125(2):134–40.
18. Inchauspe A, Suárez A. Linfedema. Sistema

Vascular Periférico. En: IX p. 2026 – 2033. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/15920/IX

19. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. Vascular Medicine. 1998;3:145-156.
20. Oremus M, Dayes I, Walker K, Raina P. Systematic review: conservative treatments for secondary lymphedema. BMC cancer. 2012;12:6.
21. Huang T-W, Tseng S-H, Lin C-C, Bai C-H, Chen C-S, Hung C-S, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World journal of surgical oncology. World Journal of Surgical Oncology; 2013;11(1):15.
22. Complex Lymphedema Therapy. Medical Necessity Guidelines. 2006. p. 1–7.
23. Tiwari A, Cheng K-S, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960). 2003;138(2):152–61.
24. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of Low Level Light Therapy – an Introduction. Proc SPIE; 2006; 6140(61001) 1-12.
25. Lynseng-Williamson K, Perry C. Micronised Purified Flavonoid Fraction. 2003;63(1):71–100.
26. Das L, Reddy G, Pani S. Some observations on the effect of Daflon (micronized purified flavonoid fraction of Rutaceae aurantiae) in bancroftian filarial lymphoedema. Filaria Journal. 2003;2(5):1–9.
27. Demir A, Gökakın AK, Üreyen O, Altınel Ö, Tezcan S, Gür AS, et al. The efficacy of micronized flavonoid fraction (450 mg diosmin plus 50 mg hesperidin) in the treatment of lymphedema after axillary dissection. Cumhuriyet Tip Dergisi. 2011;33:312–7.
28. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek J a, Russo S a, Taylor ME, Thiadens SRJ. Lymphedema management. Seminars in radiation oncology. 2003;13(3):290–301.
29. Zhang Z, Chal J. Coumarin for lymphoedema following cancer treatment, effectiveness and safety. Evidence Based Healthcare Advisory Group ACC. 2005.
30. Maclellan R, Couto R, Sullivan J, Grant F, Slavin S, Greene A. Management of Primary and Secondary Lymphedema: Analysis of 225 Referrals to a Center. Annals of plastic surgery. Ann Plast Surg. 2015;75(2):197-200.
31. Chang CJ, Cormier JN. Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. Seminars in oncology nursing. Elsevier Ltd; 2013;29(1):28–40.
32. Hadamitzky C, Pabst R, Gordon K, Vogt PM. Surgical procedures in lymphedema management. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. Society for Vascular Surgery; 2014;1–8.
33. Fosnot J, Fischer JP, Wu LC, Serletti JM. The Patient's Perspective on the Effect of Autologous Breast Reconstruction on Lymphedema. Annals of plastic surgery. Ann Plast Surg. 2015;75(2):149-52
34. Interventional procedure overview of liposuction for chronic lymphoedema Specialty societies. National Institute for Health And Clinical Excellence. 2007. p. 1–19.
35. Doscher ME, Herman S, Garfein ES. Surgical Management of Inoperable Lymphedema: The Re- emergence of Abandones Techniques. J Am Coll Surg. 2012;215(2):278-83.
36. Andrea Cheville, Charles Garvey, Jeanne Petrek, Lymphedema Management, Seminars in Radiation Oncology. 2003;13(3):290-301.

ENFERMEDAD DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Diana A. Yasnó A.[1], Martha L. Torres L. [1], María C. Sánchez C.[1], María C. Niebles R. [1], Sandra L. Rodríguez M.[2]*

Resumen

La esferocitosis hereditaria es el tipo de anemia hemolítica más prevalente en la población caucásica, causada por deficiencias parciales de las proteínas presentes en la membrana del eritrocito, las cuales crean una asociación vertical entre el citoesqueleto y la bicapa lipídica. Por lo que al presentarse una disfunción de estas la forma y elasticidad de los glóbulos rojos se ve afectada generando una morfología anormal y una vida media menor, manifestándose con amplia variabilidad desde la forma asintomática hasta episodios graves de hemólisis que requieren transfusiones sanguíneas. El diagnóstico se basa en cuatro aspectos importantes: la historia clínica, antecedentes familiares, manifestaciones clínicas y paraclínicos que permitan su confirmación y establecer diagnósticos diferenciales con patologías como hemoglobinas inestables, el síndrome de Rh nulo, la estomatitis hereditaria, entre otras. Su tratamiento se define de acuerdo al cuadro clínico de cada paciente, entre ellos se encuentra la suplementación con ácido fólico y la esplenectomía. Asociado al tratamiento elegido es importante realizar seguimientos médicos para evitar complicaciones como la crisis aplásica, la crisis hemolítica, citomegaloblástica, cardiomiopatías, úlceras en miembros inferiores y anormalidades neuromusculares.

Palabras Clave: Esferocitos Hereditaria, Anemia Hemolítica, Membrana Eritrocitaria, Esferocitos, Fragilidad Osmótica, Citometría de Flujo, Esplenectomía.

MINKOWSKI-CHAUFFARD DISEASE

Abstract

Hereditary spherocytosis is the most prevalent type of hemolytic anemia in the caucasian population, caused by partial deficiencies of proteins in the erythrocyte membrane, wich creates a vertical association between the cytoskeleton and the lipid bilayer. This is why the shape and elasticity of red blood cells is affected when a dysfunction of these proteins is developed. It also generates an abnormal morphology and a shorter promedial life. Thus this desease shows with wide variability from asymptomatic forms to severe episodes of hemolysis requiring blood transfusions. The diagnosis is based on four main aspects: medical history, family history, clinical and laboratory results which allows stablish differential diagnoses with other pathologies as unstable hemoglobins, Rh null syndrome, and hereditary stomatitis among others. The treatment of these disease is defined according to the individual clinical picture of each patient, in wich supplementation with folic acid and splenectomy are included. Together the chosen treatment it is important for medical monitoring to avoid complications such as aplasic crisis, hemolytic, megaloblastic or cardiomyopathies, leg ulcers and neuromuscular abnormalities.

Keywords: Hereditary Spherocytosis, Hemolytic Anemia, Erythrocyte Membrane, Spherocytes, Osmotic Fragility, Flow Cytometry, Splenectomy.

[1] Estudiante IX Semestre. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada
[2] PhD. Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Diana Alejandra Yasnó Arias, diana_le03@hotmail.com. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.

Introducción

La esferocitosis hereditaria o "enfermedad de Minkowski-Chauffard", es la anemia hemolítica congénita más común en población caucásica, su presentación clínica es variada desde casos asintomáticos hasta casos severos que cursan con hemólisis intensa pudiendo necesitar la realización de transfusiones sanguíneas, por lo cual es imperativo un diagnóstico oportuno y adecuado para que de esta manera se realice un tratamiento según las características individuales de cada paciente (1-3).

Su prevalencia aproximada es de 1 por cada 5.000 en la población caucásica (3), y su patrón de herencia en la mayoría de los casos es de tipo autosómica dominante aunque puede ser autosómica recesiva o inclusive en algunas ocasiones no se logra definir la presencia de anomalía hematológica en los padres (4,5).

Generalidades

Según la base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, la anemia afecta a un total de 1620 millones de personas a nivel mundial (24% de la población), presentando su máxima prevalencia en niños en edad preescolar en un 47.4%. En Colombia, se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia de la misma en el año 1965, el 14% de los menores de 5 años tenían anemia, hacia 1997 la cifra se situaba en el 18% y en 1995 el 23% de la población infantil menor de 5 años la presentaba (6,7).

La causa más frecuente de anemia es la deficiencia de hierro, con una prevalencia del 35% en menores de 24 meses (6,7). En un estudio realizado en Honduras en el año 2007, se determinó que la etiología principal causante de anemia era la deficiencia de hierro en 63.5%, seguido por las anemias hemolíticas hereditarias: drepanocítica (16.2%) y esferocitosis hereditaria (12.2%) (8).

La membrana plasmática eritrocitaria está compuesta por una bicapa lipídica constituida principalmente por fosfolípidos, colesterol y alrededor de 15 proteínas integrales, las cuales interactúan en gran cantidad de dominios para favorecer los diferentes procesos que el eritrocito debe cumplir, entre ellos el transporte de oxígeno; la presencia de alteraciones resultado de mutaciones en las proteínas de la membrana eritrocitaria favorece la aparición de estados patológicos (1,9).

Las deficiencias parciales de las proteínas de la membrana eritrocitaria han permitido clasificar la esferocitosis hereditaria según la mutación de diversos genes involucrados (Tabla 1).

Tabla 1. *Tipos de esferocitosis hereditaria según mutación relacionada.*

Elaborado por los autores basado en www.omim.org

Tipo de esferocitosis	Gen mutado	Cromosoma
I	ANK1	8p11.21
II	SPTB	14q22-q23
III	SPTBA	1q21
IV	SLC4A1	17q21-q22
V	EPB42	15q15

Fisiopatología

La esferocitosis hereditaria se caracteriza por una alteración de los componentes de la membrana eritrocitaria, la cual está conformada por una bicapa externa lipídica, donde se encuentran el colesterol, los fosfolípidos y las proteínas integrales: la banda 3 y la glucoforina C, y una capa interna citoplasmática de un citoesqueleto de espectrina: bandas α, bandas β, actina, y proteínas de unión: 4.1, 4.2, 4.9 y ankirina. Dentro de las funciones principales de esta membrana se encuentra el mantenimiento de la homeostasis celular por medio de la excreción de metabolitos tóxicos, regulación del pH e importación del hierro, necesario para la síntesis de hemoglobina (2,3,10,11).

Estudios moleculares han demostrado que una de las causas de la esferocitosis hereditaria es la mutación de 5 genes (ANK1, EPB3, ELB42, SPTA1 y SPTB), los cuales se encargan de la síntesis de ankirina 1, la proteína banda 3, la proteína 4.2 y de las cadenas y β de la espectrina. (3,11-14). Los defectos más frecuentes son en la proteína ankirina (30% - 60%), seguido de los defectos en la banda 3 (15-40%), la cual representa el 25 % del total de las proteínas integrales (1,3).

Las proteínas de la membrana eritrocitaria crean una asociación vertical entre el citoesqueleto y la bicapa lipídica. Cuando hay una disfunción de estas proteínas, esta asociación se debilita y el citoesqueleto, encargado de mantener la forma y elasticidad de los glóbulos rojos, se desestabiliza causando la pérdida de la superficie de la membrana y la vesiculación de sus componentes (2,3,10,12,15).

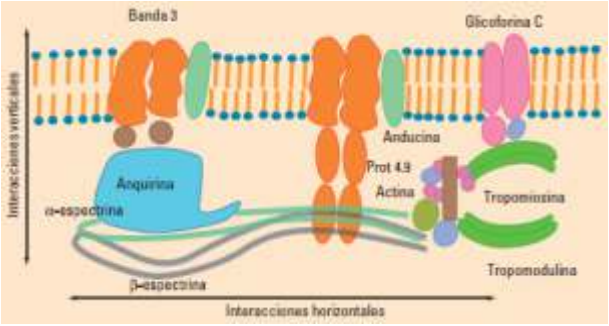


Figura 1. *Estructura de la membrana del hematíe. Tomado de: González B, González S, Núñez J, Insunza A. Anemias hemolíticas congénitas. Medicine 2012;11(20):1220-8.*

La pérdida de la superficie con conservación del volumen da como resultado glóbulos rojos con morfología anormal y vida media más corta, llamados esferocitos (15,16). Además, se pierde del 15-20% de los lípidos y la membrana se vuelve más permeable al sodio y al potasio, generando un aumento del consumo de ATP, por activación de la bomba Na/K ATPasa (10,15,17). En un estudio se demostró la relación entre la mutación de la proteína banda 3, con la reducción del transporte de aniones y el aumento del transporte de cationes (17).

Los glóbulos rojos al ser menos deformables, son incapaces de atravesar los lugares más estrechos de la microcirculación y por ende son atrapados en el bazo, donde tardan de 15-150 minutos en atravesar los cordones esplénicos siendo lo normal entre 40 y 140 segundos para finalmente ser destruidos (2,3,10,12,15).

Ham, Castle y Dacie señalaron que los glóbulos rojos son altamente vulnerables a la eritrostasis, o cambios que sufren los glóbulos rojos al ser atrapados por el bazo, que los conllevan a la autohemólisis (1).

Los glóbulos rojos de los pacientes con esferocitosis hereditaria sufren autohemólisis en ausencia de glucosa debido a la depleción rápida de ATP (1,10,13). Estudios cinéticos sugieren la activación de los macrófagos y/o susceptibilidad de los glóbulos rojos al medio ácido del bazo como posible causa de la autohemólisis (1,10), teniendo en cuenta que la destrucción esplénica de los esferocitos es la primera causa de hemólisis en los pacientes con esferocitosis hereditaria (14).

La esferocitosis hereditaria se presenta con una amplia variabilidad de signos y síntomas, respecto a su forma de presentación clínica (1,12,14), teniendo como base el síndrome hemolítico crónico caracterizado por anemia la cual puede ser asintomática o cursar con astenia, palidez leve o irritabilidad, la esplenomegalia con un aumento del tamaño del bazo entre 2-6 cm y la ictericia que se presenta acentuada principalmente durante períodos de infección viral (2,3,16).

Debido a este amplio espectro de manifestaciones se ha clasificado dependiendo la severidad y teniendo en cuenta niveles de hemoglobina, de bilirrubinas y el conteo de reticulocitos en sus distintas formas clínicas que incluyen (3,15,18).

Portadores Asintomáticos

Debido a un patrón de herencia autosómico recesivo, puede que no manifieste ninguna alteración o que esta sea mínima con presencia de leve aumento de reticulocitos, escasos esferocitos, disminución de haptoglobina o fragilidad osmótica alterada (1,2,18).

Leve: Su identificación puede dificultarse debido a que puede cursar con niveles de hemoglobina y bilirrubina dentro de parámetros normales (2,3), al cursar con hemólisis leves compensadas (1,12).

Suele presentar un patrón de herencia autosómico dominante y es más frecuente su diagnóstico en medio de estudios familiares (1), durante la adolescencia o la edad adulta, presentándose esta forma clínica en un 25% de los casos (3,2).

Durante el transcurso de los años las personas con esferocitosis hereditaria leve pueden presentar episodios hemolíticos que se ven precipitados por situaciones de estrés metabólico como es el caso de la presencia de procesos infecciosos, el estado de gestación, hemorragias o esfuerzos físicos de alta intensidad (1,2).

Moderada: Es la forma clínica más frecuente conformando entre el 50 y 70% de los casos que cursan con patrón de herencia autosómica dominante (1,3,12), estableciéndose su diagnóstico con mayor frecuencia durante los primeros años de vida al presentarse con la tríada clínica característica (3). Suele cursar con hemólisis compensada incompleta y anemia leve a moderada con requerimientos transfusionales esporádicos, la ictericia se presenta con mayor frecuencia asociada a infecciones virales debido al estímulo que están generan sobre el sistema reticuloendotelial. La esplenomegalia se presenta en el 70% de los pacientes en edad adulta y el 50% de los pacientes que se encuentran en edad pediátrica (1).

Severa: El otro extremo de este espectro clínico se

presenta con menor frecuencia siendo entre el 5 y 10% de los casos cursando con episodios graves de hemólisis intensa con requerimientos transfusionales frecuentes (1-3), ictericia y esplenomegalia palpable (12), asociado a crisis aplásica y retardo en la maduración sexual y en el crecimiento. La mayoría de los casos son debidos a una herencia autosómica recesiva (1,12).

Durante el periodo neonatal la ictericia suele ser un hallazgo común, siendo característico de las formas severas y llegando a encontrarse hasta en un 50% de los pacientes con formas moderadas (3), llegando a requerir en algunos casos exanguinotransfusión, presentándose con un periodo libre de síntomas por lo cual es importante la vigilancia perinatal cuando existen antecedentes familiares. De forma infrecuente puede encontrarse esplenomegalia e hidrops fetalis (2,19-21).

Tabla 2. *Clasificación de Esferocitosis Hereditaria. Modificado de: Perrotta S, Gallagher P, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008; 372:1411–26.*

Criterio	LEVE	MODERADA	MODERADAMENTE SEVERA	SEVERA
Hemoglobina (g/dL)	Normal	>80%	60	<60
Reticulocitos	<6%	>6%	>10%	> 10%
Bilirrubina (mol/L)	17.1-34.2	>34.2	>34.2-51.3	>51.3
Frotis periférico	Algunos esferocitos	Esferocitos	Esferocitos	Microesferocitos y poiquilocitosis
Fragilidad osmótica (sangre fresca)	Normal Levemente incrementada	Incrementada	Incrementada	Incrementada
Fragilidad osmótica (sangre incubada)	Incrementada	Incrementada	Incrementada	Incrementada
Esplenectomía	Raramente	En algunos casos	Necesaria (>5 años)	Necesaria (>2-3 años)
Transfusiones	0-1	0-2	>2	Regular
SDS -PAGE Deficiencia de proteína	Normal	Espectrina Antikirina1 +espectrina Banda 3 Proteína 4.2	Espectrina Antikirina1 +espectrina Banda 3	Espectrina Antikirina1 +espectrina Banda 3
Herencia	Autosómica dominante	- Autosómica dominante - Mutación de novo	-Autosómica dominante -Mutación de novo	Autosómica recesiva

Diagnóstico

Su diagnóstico se constituye con base en la historia clínica, los antecedentes familiares, las manifestaciones clínicas dadas principalmente por el síndrome hemolítico crónico (3,10,12,15), asociado a hallazgos paraclínicos característicos de los procesos hemolíticos que dan como resultado mayor presencia reticulocitos y en sangre periférica, hiperplasia de precursores eritroides en médula ósea, aumento de la bilirrubina indirecta y de la excreción de urobilinógeno (1,10), siendo el hallazgo característico la visualización de esferocitos los cuales son glóbulos rojos hipercrómicos, hiperdensos, redondeados, sin halo central y en ocasiones con contorno irregular (10).

Este se establece con mayor frecuencia durante la infancia (1,14), estando presente en el 50% de los casos un antecedente personal de hemólisis neonatal (12), sin embargo puede darse en cualquiera de las etapas de la vida presentándose asociado con antecedentes familiares entre el 50 y 70% de los casos (1,15), siendo durante la edad pediátrica la presencia de anemia el hallazgo más frecuente seguido por la esplenomegalia y la ictericia (2,14,18).

El cuadro hemático de pacientes con esferocitosis hereditaria puede evidenciar la presencia de anemia normocítica-normocrómica con volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido siendo menor del esperado para el grado de reticulocitosis, hemoglobina corpuscular media (HCM) normal, una concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) aumentada (mayor 34,5 - 36 g/dl) en cerca de la mitad de los pacientes que podría ser indicativa de deshidratación celular y un ancho de distribución eritrocitaria mayor a 14% (1,2,10,12,14,21).

La morfología celular de los eritrocitos puede presentar variaciones entre pacientes evidenciando en aquellos con formas autosómicas dominantes y recesivas la presencia solamente de esferocitos, tendiendo a no ser severo durante el periodo neonatal por lo cual se recomienda evaluarlo después de los 6 meses de vida, mientras que formas asociadas a deficiencia severa de espectrina adicionalmente presentan acantocitos (8-15%) y poiquilocitos y por su parte la deficiencia de banda 3 puede cursar con formas pincered cells o con apariencia de hongo (1,2,9,14).

Dentro de las pruebas más empleadas para establecer el diagnóstico se encuentra aquella cuyo objetivo es medir la capacidad de los eritrocitos para modificar su volumen aumentándolo cuando son expuestas a soluciones hipotónicas, la cual se conoce como fragilidad osmótica que evidencia una disminución de dicha capacidad finalizando en la lisis de los glóbulos rojos de paciente con esferocitosis hereditaria. Diferentes modificaciones se han buscado con el fin de aumentar el rendimiento de la prueba mostrando que la preincubación a 37 grados por 24 horas de las células es la que permite aumentar en mayor medida su sensibilidad sin embargo puede ser normal entre un 10-20% de los pacientes (1,2,12,14).

El test de lisis en glicerol acidificado es posible emplearlo en pacientes en periodo neonatal y permite, al incubar eritrocitos en solución acidificada de glicerol, medir la resistencia de la membrana al establecer el tiempo en el cual se produce hemólisis en el 50% de las células (2,10,17).

La autohemólisis es el método por el cual se pretende reproducir la hemólisis luego de la incubación celular en presencia y en ausencia de glucosa mostrando que al ser menor la relación superficie/volumen los eritrocitos son más susceptibles a la lisis en diferentes concentraciones de glucosa.

En casos de duda diagnóstica o cuando no ha sido posible detectar las formas atípicas o leves algunos de los métodos que pueden ser empleados son el test de criohemólisis que se basa en el principio de sensibilidad de los esferocitos a la hemólisis al ser sometidos a soluciones hipertónicas a una temperatura de cero grados (2,10).

La ectacitometria es una prueba que mide la fuerza que induce la elongación del eritrocito permitiendo así cuantificar la deformabilidad de estas células (2), y dentro de sus variantes la ectacitometria osmótica se considera la de mayor sensibilidad (1), sin embargo su disponibilidad es limitada así como la de algunos estudios más específicos los cuales no están indicados de forma rutinaria tales como la cuantificación de proteínas de la membrana, el test de eosin-5-maleimida (EMA) por citometría de flujo, la detección de péptidos con migración anormal por medio de electroforesis de poliacrilamida con SDS y el estudio de mutación de genes relacionados con las proteínas de membrana (3,10,12,17).

La citometría de flujo con 5'eosina maleimida emplea el reactivo reactivo 5'EMA el cual interacciona de forma covalente con las proteínas de la membrana eritrocitaria RhAG, Rh y CD47 y principalmente con la proteína banda 3 lo cual permite evaluar la intensidad de la fluorescencia emitida, la cual se ve disminuida en esta entidad permitiendo así diferenciarla de otras anemias hemolíticas que pueden cursar con la presencia de esferocitos (2,10,22). Algunos estudios reportan para esta prueba una sensibilidad de 89-97% y especificidad de 96-99% tomando como resultados positivos e indicativos de esferocitosis hereditaria la disminución de fluorescencia superior al 21% (10,22,23).

En efecto, la confirmación se realiza al evidenciar la disminución de una o más proteínas de la membrana del eritrocito, la cual puede realizarse por medio de la fracción, desnaturalización y posterior cuantificación por densitometría de las proteínas por medio de la electroforesis en gel de poliacrilamida de membranas eritrocitarias. A pesar de tener una posible utilidad en la predicción de la evolución de la enfermedad, es una prueba que se restringe a aquellos casos con fuerte presunción diagnóstica en los cuales no se ha podido establecer con certeza el diagnóstico (2).

Diagnóstico Diferencial

Ante la ausencia de antecedentes familiares el diagnóstico diferencial principal a tener en cuenta es la anemia hemolítica autoinmune (2,14), así como otras causas de anemia hemolítica esferocitica como la presencia de hemoglobinas inestables, el síndrome de Rh nulo, la estomatosis hereditaria y durante el periodo neonatal la incompatibilidad ABO, pudiendo en estos casos ser útil distinguir la morfología de los esferocitos al ser más uniformes en la EH además de la CHCM aumentada (1,10,14,24).

Es importante tener en cuenta entidades que pueden

presentarse asociadas que podrían enmascarar el diagnóstico tales como la deficiencia de hierro la cual normaliza la fragilidad y la forma de los esferocitos, sin modificar la sobrevida y el ictero-obstructivo que debido a la acúmulo de colesterol y fosfolípidos en la membrana celular parecen desaparecer los esferocitos.

Al tener formas clínicas leves es importante descartarla con algunos síntomas aislados como ictericia, esplenomegalia, litiasis vesicular en personas jóvenes y anemias que se producen posterior a infecciones o el embarazo (1).

Tratamiento

El paciente pediátrico debe tener un tratamiento de acuerdo a su cuadro clínico con la respectiva clasificación en que se encuentra. A continuación se explican las principales opciones terapéuticas actuales.

Suplemento de Folato

Indicado en pacientes con esferocitosis hereditaria en estadio moderado y severo, como también en las mujeres en estado de embarazo con esferocitosis hereditaria severa. La dosificación está establecida de acuerdo de la edad, para menores de 5 años se aconseja administrar de 2 a 5 mg/día y en mayores de 5 años 5 mg/día (2).

Esplenectomía

Este procedimiento está indicado en los pacientes en un estadío severo de la enfermedad, pero se debe considerar en los estadios moderados, se ha descrito nivel de evidencia III, grado de recomendación B (2). Se emplea con el fin de ampliar la vida media del eritrocito, consiguiendo así disminuir la anemia hemolítica severa y mejorar los síntomas (24), pero es importante tener en cuenta que este procedimiento conlleva a cierto riesgo de sepsis post-esplenectomía, por lo que se ha generado controversia de cuál es la edad en la que está indicada su realización, teniendo en cuenta que están en mayor riesgo los niños de corta edad, por lo que se aconseja realizarla en niños mayores de 6 años junto a la debida profilaxis antibiótica y vacunación. Sin embargo, estudios sugieren puede realizarse en aquellos niños mayores de 3 años cuando existe una dependencia transfusional importante (2,25).

En cuanto a la vacunación, el paciente debe recibir inmunización contra neumococo, meningococo y Haemophilus influenzae dos semanas antes de realizarse el procedimiento quirúrgico y hay estudios que afirman que se debe usar profilaxis de por vida después de la esplenectomía o por lo menos durante cinco años después (1,24,25). Algunos autores recomiendan que a los niños menores de 7 años se les administre como profilaxis penicilina 125 mg dos veces al día por vía oral durante dos años (3).

La esplenectomía parcial es una opción para reducir el requerimiento de transfusiones sanguíneas en pacientes con un cuadro clínico severo, preservando la función esplénica, disminuyendo por tanto el riesgo de adquirir infecciones y desarrollar cuadros sépticos, presentándose en la literatura con evidencia de nivel III (2,25).

Se ha evidenciado que posterior a la realización de la esplenectomía hay persistencia de esferocitosis sin embargo los microesferocitos si desaparecen y el recuento de reticulocitos pueden alcanzar la normalidad (1), aunque se ha descrito que de manera inmediata a este procedimiento hay trombocitosis con un recuento plaquetario mayor a 1.000.000/mm3, solo aquellos pacientes con enfermedades concomitantes como síndrome mieloproliferativo, beta talasemia intermedia y estomatosis hereditaria están expuestos al riesgo de trombosis, sin embargo, en los pacientes pediátricos no se encuentra indicada la tromboprofilaxis (2).

Existen pacientes en los que la intervención quirúrgica no es efectiva, esto puede ser a causa de la presencia de bazo accesorio, esplenosis o enfermedad concomitante que contribuya a la anemia hemolítica (1).

Se prefiere que la esplenectomía en niños, se ejecute mediante la técnica quirúrgica de la laparoscopia, puesto que permite disminuir el riesgo de infecciones y la laparotomía es de mayor complejidad y tarda más tiempo la recuperación.

Las complicaciones tempranas post-esplenectomia incluyen sangrado, infección local, pancreatitis cuando hay una lesión en la cola del páncreas y dentro de las complicaciones tardías se han identificado infecciones causadas por microorganismos encapsulados, a pesar de no presentarse frecuentemente, es importante iniciar de manera inmediata la profilaxis antibiótica posterior a la cirugía. Por otro lado, tardíamente se puede manifestar hipertensión y trombosis pulmonar. Por lo anteriormente descrito, es que aún es controvertido este tratamiento, se debe tener en cuenta los riesgos y beneficios en el paciente pediátrico (14,26).

Control médico

Se recomienda seguimiento a aquellos pacientes pediátricos asintomáticos anualmente desde realizado el diagnóstico para vigilar su crecimiento y desarrollo, que puede estar afectado por la anemia moderada o severa. Por lo cual, generalmente en niños mayores de 5 años se les solicita ecografía abdominal a intervalos de tiempo de aproximada-

mente de 3 a 5 años, siempre con el objetivo de descartar litiasis vesicular (2). También se debe determinar si el niño necesita iniciar manejo con suplemento de folato por las circunstancias de su crecimiento (14).

Complicaciones

Crisis aplásica: Se asocia a la infección por parvovirus B19, la cual causa supresión de la médula ósea, disminuyendo tanto el hematocrito como el recuento de reticulocitos, es decir que la producción de los nuevos eritrocitos es ineficiente, puede tener una duración de 7 a 10 días. Se manifiesta con astenia, anorexia, palidez mucocutánea, irritabilidad y taquicardia, sin embargo es fundamental indagar por antecedentes como episodio febril con dolor abdominal, artralgias, diarrea, mal estado general y exantemas (27,28).

Crisis hemolítica: Se asocia a una infección viral generalmente, sus manifestaciones clínicas son: ictericia, empeoramiento de la esplenomegalia, letargia, dolor abdominal, en los paraclínicos se observa disminución del hematocrito y aumento del recuento de reticulocitos. Su manejo en ciertas ocasiones por la severidad de la anemia requiere hospitalización y transfusión sanguínea (3,24).

Crisis megaloblástica: Ocurre por el inadecuado aporte de ácido fólico (3).

Enfermedad de la vesícula: Es la complicación más común, a expensas de la hemólisis crónica, formándose cálculos biliares compuestos de bilirrubinato, se puede manifestar en la infancia y en la juventud (14). Sucede en un 10% en menores de 10 años, sin embargo la frecuencia aumenta a un 50% al comenzar la segunda década de la vida. Su diagnóstico se debe realizar mediante ecografía (3).

Otras complicaciones incluyen cardiomiopatías, úlceras en miembros inferiores y anormalidades neuromusculares (27).

Conclusiones

La esferocitosis hereditaria es la anemia hemolítica congénita más común en la población, siendo resultado de dos mecanismos fisiopatológicos principales, por un lado un defecto intracorpuscular por alteración de las proteínas de membrana de los glóbulos rojos y por otro lado, la retención de estos por el bazo conduciendo a variaciones en la morfología eritrocitaria y eventos hemolíticos.

Su diagnóstico engloba las manifestaciones clínicas y paraclínicas características del síndrome hemolítico crónico asociado principalmente a la presencia de esferocitos en sangre periférica.

En este campo, se han desarrollado técnicas que se basan en la menor capacidad para deformarse y mayor susceptibilidad a la lisis de los eritrocitos afectados; de la misma forma algunas técnicas que permiten establecer la alteración específica en la membrana por medio de la detección de la proteína ausente e incluso el diagnostico basado en la presencia de mutaciones en los genes responsables de la síntesis de estas.

El tratamiento de esta patología en el paciente pediátrico se realiza de acuerdo al estadio del cuadro clínico, por lo que se recomienda en esferocitosis hereditaria moderada y severa dar manejo con ácido fólico en una dosis de 2-5 mg en menores de 5 años y 5 mg en mayores de 5 años. A su vez, la esplenectomía está indicada en pacientes en estadio de esferocitosis severa, pero puede ser considerada en niveles moderados en niños mayores de 6 años y en aquellos niños mayores de 3 años que tiene dependencia transfusional, con la respectiva vacunación previa y profilaxis antibiótica posterior a la intervención quirúrgica.

La discusión del beneficio de la esplenectomía temprana en el paciente pediátrico sigue siendo un punto importante en la literatura médica actual por tanto el seguimiento de los pacientes y la presentación o no de complicaciones de la enfermedad o del procedimiento quirúrgico permitirá establecer si se convierte en parte del manejo de esta patología.

Finalmente, siendo esta anormalidad genética la causa más importante de anemia hemolítica en la población pediátrica y adulta, resulta importante tener en cuenta los mecanismos fisiopatológicos, el cuadro clínico y las opciones terapéuticas vigentes para el tratamiento y la prevención de complicaciones mayores que puedan poner en riesgo la vida del paciente.

Referencias

1. Herrera M, Estrada M. Esferocitosis hereditaria: aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2002;18(1):7-24.
2. Attie M, Cocca A, Basack N, Schwalb G. Drelichman G, Aversa L. Actualización en Esferocitosis Hereditaria. Hematologia. 2012;16(2):106-113.
3. Ortega J. Anemias hemolíticas. An Pediatr Contin. 2004;2(1):12-21.
4. Orphanet: una base de datos en Internet sobre las

enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Esferocitosis hereditaria. INSERM. 1997 [última edición marzo 2015; acceso marzo 2015] Disponible en http://www.orpha.net/ consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert =822.
5. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. #182900 Esferocitosis tipo 1: [edicion 2014; acceso marzo 2015]: Disponible en: http://www.omim.org/entry/182900.
6. Benoist B et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008. Disponible en http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/.
7. Posada A. Diagnóstico de síndrome anémico en niños. CCAP. 2003;2(2):39-53.
8. Peña A, Martinez S. Epidemiología y Etiología de las Anemias En Niños Menores de 12 años evaluados en la Consulta Externa de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela. Honduras pediátrica. 2007;27(3):1-5.
9. Garrote H, Gómez M, Jaime J, Pavón V, Martínez G. Esferocitosis hereditaria: de la biogénesis a la patogénesis. Revista Cubana de Hematología. 2012;28(4):310-326.
10. Donatoa H, Crisp R, Rapetti M, García E, Attie M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico. Arch Argent Pediatr. 2015;113(1):69-80.
11. Bolton P, Langer J, Iolascon A, Tittensor P, King M. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. British Journal of Haematology. 2011;156:37-49.
12. González B, González S, Núñez J, Insunza A. Anemias hemolíticas congénitas. Medicine. 2012;11(20):1220-8.
13. Carrillo R, Andrade G, Zárate V, Ojeda S. Esferocitosis hereditaria. Rev Invest Med Sur Mex. 2011;18(2):64-66.
14. Gallagher P. Abnormalities of the Erythrocyte Membrane. Pediatr Clin Nort. 2013; 60(6):1349–1362.
15. Lopes M, Ferreira R, Lins C, Aguiar D, et al. Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(1):9-13.
16. Bolton P. Hereditary spherocytosis; new guidelines. Arch Dis Child. 2004;89:809–812.
17. King M, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. Int Jnl Lab Hem. 2013;35:237–243.
18. Ramírez M, Fuentes J, Schneider P, Pradenas D, Cabello M. Esferocitosis Hereditaria: presentación y evolución en un lactante menor. Reporte de un caso. 2011;5(1):41-44.
19. Aramburu N, Fernández M, Martínez M, Astigarraga I, Fernández A, Navajas A, et al. Esferocitosis hereditaria neonatal: revisión casuística. An Esp Pediatr. 2000;52:569-572.
20. Tahir A, Gandhi A, El-Shimy N. Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome. BMJ Case Reports. 2011;doi:10.1136/bcr.05:1-2
21. Christensen R, Henry E. Hereditary Spherocytosis in Neonates With Hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2010;125(1):120-125.
22. Crisp R, Gammella D, Solari L, Rapetti M, Schvartzman G, Donato H. Utilización de sangre capilar. Un aporte para el diagnóstico precoz de esferocitosis hereditaria. Hematología. 2013;17(1):8-14.
23. Perrotta S, Gallagher P, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008;372:1411–26.
24. Huq S, Pietroni M, Rahman H, Tariqul M. Hereditary Spherocytosis. J Health Popul Nutr. 2010;28(1):107-109.
25. Gould A. Management of Spherocytosis. Journal of Pediatric Surgical Nursing. 2014;3(1):13-15.
26. Das A, Bansal D, Das R, Trehan A. Hereditary Spherocytosis in Children: Profile and Post-splenectomy Outcome. Indian Pediatrics. 2014;51:139-141.
27. Leoz I, Pérez E. Crisis aplásica por Parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr en paciente con esferocitosis hereditaria. An Pediatr (Barc). 2015;82(1):e102---e107.
28. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali F. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. Blood Transfus. 2011;9:274-7.

ACETAZOLAMIDA COMO TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL MAL AGUDO DE MONTAÑA

Diego Alejandro Vargas[1], Cindy Katherine Velasco[1], Daniela Suárez[1], Sammy Daniela Robayo[1], Daniel Camilo Soto[1], Mauricio Simmonds[1], Ninfa Marlen Chaves[2]*

Resumen

La exposición a grandes alturas puede causar el mal agudo de montaña (MAM), una afección leve y generalmente autolimitada, que en condiciones extremas puede ser fatal. El MAM es definido como un conjunto de signos y síntomas que incluyen: cefalea, fatiga, disnea, pérdida del apetito, náuseas, emesis, disminución del volumen urinario e insomnio, que son causados por la falta de adaptación de los individuos a la hipoxia, producto de la disminución de la presión parcial de oxígeno en alturas extremas. El ascenso gradual es el mejor método para prevenir el mal de alturas, y el tratamiento de primera elección es el suplemento de oxígeno y el uso de Acetazolamida.

Dentro de las opciones terapéuticas, figuran los medicamentos antiinflamatorios como la Dexametasona y el Ibuprofeno, que son eficaces contra los síntomas del MAM, y pueden ayudar a disminuir la aparición de edema cerebral y de pulmón. Ginkgo Biloba mostró una reducción significativa de la incidencia de MAM, y el Tadalafil, un inhibidor de PDE5, también mostró eficacia en la reducción de la incidencia del edema pulmonar; a su vez el Nifedipino, disminuye la hipertensión pulmonar y reduce la hipoxemia en pacientes con edema de pulmón en ausencia de oxígeno. Sin embargo, la Acetazolamida sigue siendo el tratamiento de elección más eficaz según la evidencia encontrada en nuestra búsqueda bibliográfica.

Palabras clave: Acetazolamida, Mal de Alturas, Eficacia, Profilaxis.

ACETAZOLAMIDE AS MOST EFFECTIVE TREATMENT IN THE PREVENTION AND CURE OF ALTITUDE ILLNESS

Abstract

The exposure to high altitude can cause acute mountain sickness (AMS) or Altitude Sickness, a slight affection generally self-limiting, which in extreme conditions can be fatal. AMS is defined as a group of signs and symptoms include headache, fatigue, dyspnea, loss of appetite, nausea, vomiting, decreased urine volume and insomnia, which are caused by the lack of adaptation of individuals to hypoxia, product of reduced oxygen partial pressure in extreme heights. Gradual ascent is the best way to prevent altitude sickness, and the first-choice treatment is supplemental oxygen and acetazolamide.

Among the treatment options are anti-inflammatory drugs such as dexamethasone and ibuprofen, which are effective against ASM's symptoms, and may help diminish the appearance of pulmonary and cerebral edema. Ginkgo Biloba showed significant reduction in incidence of MAM and Tadalafil, a PDE5 inhibitor, was effective in reducing the incidence of acute pulmonary edema at high altitudes; Nifedipine, calcium channel blocker, decreases pulmonary hypertension and reduces hypoxemia in patients with acute pulmonary edema in the absence of oxygen. However, acetazolamide remains the most effective treatment choice according to the evidence found in our literature search.

Keywords: Acetazolamide, Altitude sickness, Efficacy, Prophylaxis.

[1] Estudiantes de la Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[2] MD. MSc. Docente de Famacologia. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Sammy Daniela Robayo, sammyx_00@hotmail.com
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia.idad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

Introducción

El mal agudo de montaña (MAM) es definido como un conjunto de signos y síntomas que incluyen: cefalea, fatiga, disnea, náuseas, emesis e insomnio; causados por la hipoxia (producto de la disminución de la presión parcial de oxígeno) a las 4 – 96 horas posteriores a la exposición de alturas extremas, la posibilidad de desarrollar MAM depende de la susceptibilidad individual, la velocidad de ascenso, altitud alcanzada y el tiempo de permanencia en ella (1,2).

Esta enfermedad es encontrada en el 5 al 18% de la población que reside por encima de 3.200 msnm en el altiplano de América del Sur y en la meseta tibetana (3), además personas como esquiadores, excursionistas, escaladores y personal militar desplegado en lugares de gran altura están en riesgo de desarrollar MAM. A alturas superiores a los 3.000 msnm se presentan complicaciones graves y potencialmente mortales como el edema cerebral y pulmonar (3), las cuales se pueden prevenir mediante un ascenso gradual y con el tratamiento de primera elección que incluye suplemento de oxígeno y el uso de Acetazolamida (ACZ) (1,4).

La ACZ es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, que conduce a un aumento en la excreción de HCO3-; esta acidosis metabólica resultante explica el aumento de la ventilación pulmonar observada con la administración ACZ (5), además conduce a otros efectos benéficos explicados más adelante, en contraposición existen efectos adversos (diuresis excesiva y parestesias de los dedos de las manos y los pies) que pueden ser mitigados mediante la limitación del uso de ACZ a 125 mg por vía oral cada 12 h (5,6). El objetivo de esta revisión es documentar porque la ACZ es el tratamiento más efectivo y más usado para la prevención y manejo del mal agudo de montaña (MAM).

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los fármacos utilizados en el Mal Agudo de Montaña tanto en prevención como en tratamiento; para ello, se consultaron bases de datos Pubmed, Science Direct, NCBI, JAMA, Physiology como motor de búsqueda y usando términos Mal Agudo de Montaña. Se tuvieron en cuenta criterios de inclusión los siguientes ítems: que sean ensayos clínicos controlados en humanos y que su fecha de publicación no sea mayor a 10 años.

Resultados

Comparación de Acetazolamida y Placebo

La ACZ mostró superioridad significativa contra el placebo en el control de las alteraciones hemodinámicas inducidas por hipoxia, inclusive en estos estudios permitían deducir que el placebo producía un efecto nocivo en estos pacientes (7).

Además de esta información obtenida, se realizó un estudio que pretendía observar los efectos que tenía la Acetazolamida en comparación con el placebo en el rendimiento físico, los voluntarios recibieron placebo o Acetazolamida a una dosis de 250 mg dos veces al día, empezando 3 días antes de la exposición a la altura de 3459 msnm los datos obtenidos confirmaron mayor rendimiento en aquellos quienes continuaban con la dosis estimada del medicamento (8).

Un segundo estudio controlado con Placebo y Acetazolamida, demostró que la Acetazolamida disminuye el hematocrito y la eritropoyetina en suero, incrementa la saturación arterial nocturna de oxígeno, disminuye la frecuencia cardiaca y el número de episodios de apnea durante el sueño en sujetos tratados que presentaban MAM a diferencia de los tratados con placebo.

Estos estudios no sólo resaltan la eficacia de la Acetazolamida en cuanto a prevención y tratamiento idóneo del MAM en pacientes crónicos, que también evidencian mayor tendencia de la Acetazolamida en reducción de complicaciones en aquellos pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) que viven cerca del nivel del mar, y quienes al realizar viajes a grandes alturas, se pueden exponer a la hipoxemia con exacerbación de la apnea del sueño (9,10).

Acetazolamida y Flujo Sanguíneo Cerebral

Se ha descrito que la administración de ACZ aumenta el flujo sanguíneo cerebral en diferentes especies aunque su explicación sigue siendo especulativa, no se puede descartar una acción vascular directa de la Acetazolamida o una influencia de la acidosis metabólica que altere el control de flujo sanguíneo cerebral con el fin de mantener un suministro adecuado de oxígeno en el cerebro en condiciones de hipoxia (11).

En un estudio realizado por Aamand, et al., en el año 2011, se demostró que administrar ACZ por vía intravenosa en participantes sanos en cantidades de 7 mg/kg de peso, es suficiente para elevar el flujo sanguíneo cerebral a gran altura, pero no altera sustancialmente el pH; se ha encontrado que ACZ mejora la generación de óxido nítrico (NO) in vitro a partir de nitrito; En otras palabras la ACZ, a una dosis baja tiene probabilidades de inducir aumento del NO vascular y no alterar los valores del pH del cerebro (12).

Este efecto directo de la ACZ sobre el flujo sanguíneo cerebral, puede aliviar el MAM al generar un aumento de la entrega de oxígeno cerebral (5), además representa un mecanismo potencial por el cual la ACZ aminora las alteraciones del patrón respiratorio independiente de los cambios en cualquiera de los quimiorreceptores periféricos o centrales.

Acetazolamida en Profilaxis del Mal de Alturas

En la profilaxis el objetivo principal se centra en inducir la acidosis metabólica, lo cual permite mantener un ritmo de hiperventilación, mejorando así la oxigenación sistémica de tal manera que disminuyan los síntomas (2).

De esta forma en un análisis complementario planteado por Richalet, et al., en el año 2005; se evidenció que el uso de ACZ profiláctica, redujo relativamente la incidencia de MAM y llegaron a la conclusión que el uso preventivo de acetazolamida puede reducir el riesgo de mal de alturas en sujetos susceptibles (13). Todo esto se vio también evidenciando en un estudio realizado por Salvi, *et al.*, en el año 2013, en el que se evaluó la relación aporte-demanda de oxígeno miocárdico en sujetos sanos durante la exposición aguda a grandes alturas, encontrando así que la administración de acetazolamida puede antagonizar la reducción del suministro de oxígeno subendocárdico desencadenado por la exposición a la hipoxia hipobárica (14,15).

Teniendo en cuenta que la ACZ tiene efectos secundarios dosis dependientes, el esquema aceptado de acetazolamida profiláctica es de 250 mg/día y es frecuentemente utilizado en la prevención del mal agudo de montaña (16). No obstante, el protocolo de profilaxis del grupo de soldados y asistentes médicos de operaciones especiales del Ejercito de los Estados Unidos (USASOC) mencionado por un grupo de investigadores, para ascensos rápidos a un ambiente laboral a 10.000 ft, sugiere la administración de ACZ a una dosis de 125 mg por vía oral cada 12h antes de la partida, pero no más de 5 días antes del ascenso. Los síntomas disminuyeron en aquellos escaladores que tomaron la dosis recomendada o cerca de la dosis recomendada de ACZ (dosis media diaria de 168,7mg) en comparación con los que tuvieron menor dosis (promedio diario dosis de 95,5 mg) (11,17).

Del mismo modo en un estudio realizado por Hillenbrand, et al., en el año 2006 en el que compararon diferentes dosis de ACZ usadas en el tratamiento del mal de altura, se evidenció que la dosis más eficaz y con menos efectos adversos es de 125 mg, mientras que la dosis de 250 mg, presenta poca eficacia y numerosos efectos adversos dentro de los que se destaca la deshidratación (18,19).

Así mismo, se utilizó un esquema profiláctico con ACZ y placebo a una dosis de 125 mg 2 veces al día administrados 3 días previos y 1 día después del ascenso al monte Lhasa (3651 msnm), se demostró que la acetazolamida es eficaz para reducir la incidencia del MAM después de la exposición a gran altitud aunque genera efectos secundarios porque disminuye o afecta la capacidad neuropsicológica (16,18).

Comparación de Acetazolamida y Ginkgo Biloba

El Ginkgo Biloba es un suplemento herbario popular, que ha surgido como un nuevo agente profiláctico para la prevención del mal agudo de montaña (20), por lo cual, se ha documentado en la literatura diversas comparaciones entre este suplemento y la acetazolamida. Según un estudio realizado por Tao Ke, *et al.*, en el año 2013, demostró que un tratamiento previo de 3 días de acetazolamida a dosis de 125 mg dos veces al día puede reducir eficazmente la hipertensión pulmonar relacionada con la altitud en adultos jóvenes de sexo masculino, mientras que un efecto profiláctico similar no se encontró para el Ginkgo Biloba, el cual se administró a igual dosis (21).

Por otra parte, en un estudio aleatorizado realizado por Moroga, et al., en el año 2007 donde se evaluó la efectividad del tratamiento del mal de alturas, teniendo como referencia la saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y presión arterial entre Acetazolamida, Ginkgo Biloba y placebo, mostró una reducción significativa de la incidencia de MAM en los que recibieron Ginkgo Biloba en comparación con la acetazolamida y placebo, mientras que la saturación de oxígeno se mantuvo en niveles normales en pacientes que recibieron acetazolamida y Ginkgo Biloba y no con el Placebo. Sin embargo, no se evidenciaron cambios significativos en la presión arterial ni en la frecuencia cardiaca (2).

Comparación Acetazolamida y Dexametasona

La Dexametasona es un medicamento antiinflamatorio esteroideo de acción prolongada indicado para MAM, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Necrosis Tumoral-α (TNF-α) y los Eosinófilos son tres variables que están aparentemente vinculados entre sí en el MAM (22). Los niveles de VEGF fueron significativamente elevados en el grupo control de MAM, el VEGF se ha relacionado con aumento de la permeabilidad vascular que contribuye al desarrollo de edema. En la altura, la hipoxia prolonga la viabilidad de los eosinófilos, al tiempo que se asocia a un aumento en la producción de VEGF y otras

citoquinas pro-inflamatorias, prostaglandinas y leucotrienos. La concentración sérica de una tercera variable inflamatoria, TNF-α, también fue mayor en el grupo de MAM (23).

Adicionalmente al control directo de estos factores relacionados, los corticoides aumentan la disponibilidad de óxido nítrico en la circulación pulmonar, lo que conduce a una disminución del tono vascular pulmonar, contribuyendo a la disminución en la generación de edema. La profilaxis con Dexametasona es recomendada durante viajes a altitudes por encima de 2.500 msnm, representan una opción de tratamiento eficaz y seguro si se administra durante un corto periodo de tiempo, menos de 5 días (3,24).

Una hipótesis acerca de la fisiopatología de la cefalea en MAM, sugiere que este síntoma resulta de cambios en el flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación que alteran e interrumpen la integridad de la barrera hematoencefálica y conduce a edema cerebral vasogénico. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, demostró que tanto la acetazolamida como la dexametasona reduce los síntomas de MAM al mejorar el control del flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación, destacando la utilidad de la dexametasona al prevenir el edema cerebral manteniendo la integridad de la barrera hematoencefálica (25).

En otro estudio doble ciego, aleatorizado evaluaron los efectos de la acetazolamida, la dexametasona y el placebo en la hemodinámica cerebral bajo la línea de base, las condiciones de normoxia (Pb 625 mmHg, 1650 msnm) y exposición a la hipoxia hipobárica durante 10 h (Pb 425 mmHg, 4,875 msnm) en una cámara hipobárica; los datos demostraron que la acetazolamida redujo el índice de autorregulación cerebral en normoxia siendo de utilidad en prevenir mayores daños durante la hipoxia presente en grandes alturas (26).

Comparación Acetazolamida e Ibuprofeno

El ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), el cual a través de la inhibición de la Ciclooxigenasa, previniendo la sensibilización de receptores que median la nocicepción Meningovascular. La hipoxemia hipobárica se asocia con la producción de mediadores inflamatorios para sensibilizar los nociceptores meningovascular y mediar la vasodilatación. El papel del mediador inflamatorio también ha sido implicado por varios estudios que utilizan esteroides y/o AINEs para prevenir y tratar cefaleas en el contexto de la MAM y edema cerebral de altitud. Se encontró que la acetazolamida era tan eficaz en la prevención de cefalea por MAM como el ibuprofeno (27). La asociación positiva entre el desarrollo MAM y varios marcadores de inflamación, sugiere que medicamentos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos pueden prevenir o tratar los síntomas de la MAM. Medicamentos anti-inflamatorios como la dexametasona y el ibuprofeno (AINE) han demostrado beneficio en la prevención y el tratamiento del Edema cerebral en MAM (23).

Comparación de Acetazolamida y Espironolactona

En el estudio realizado por Buddha, et al., se comparó la efectividad en el tratamiento del mal de alturas, teniendo como referencia la saturación arterial de oxígeno y aparición de Cefalea entre Acetazolamida y Espironolactona. La investigación demostró, que la primera fue altamente eficaz en prevenir la cefalea, y mantener los niveles de saturación de oxígeno dentro de los límites normales mientras que por el contrario, la espironolactona no demostró eficacia en el tratamiento de los síntomas y complicaciones del mal de alturas (28).

Tadalafil y Acetazolamida vs Acetazolamida

El Tadalafil, es un inhibidor de PDE5, eficaz en la reducción de la incidencia del edema pulmonar de gran altitud, en adultos susceptibles (es decir, aquellos con una historia de un episodio previo de edema pulmonar) expuestos nuevamente a grandes alturas (29), al aumentar la disponibilidad del óxido nítrico en la circulación pulmonar, conduce a una disminución en el tono vascular pulmonar y por lo tanto, de la presión capilar pulmonar y de las fugas de líquido en el espacio intersticial y alveolar (3).

Según Leshem et al., la administración conjunta de Tadalafil 20 mg con ACZ 125 mg es más efectiva en la prevención del MAM frente a un esquema de monoterapia con ACZ 125 mg (29).

Comparación de Acetazolamida y Nifedipina

En un ensayo no aleatorizado, Nifedipina, bloqueador de canales del calcio, demostró que disminuye la hipertensión pulmonar y reduce la hipoxemia en pacientes con edema pulmonar de gran altura, en un ambiente hipoxico (22). Un estudio reciente no encontró ningún beneficio adicional de Nifedipina cuando el oxígeno y el descenso están disponibles. Debido a su amplio uso como tratamiento adyuvante, se ha considerado razonable en las directrices actuales de tratamiento del MAM el uso Nifedipina en combinación de ACZ. Por otro lado, en otros estudios se ha demostrado el beneficio en profilaxis del Tadalafil o Nifedipina durante

largos estancias en grandes altitudes (3,30).

Discusión

Aunque no esté bien dilucidado el efecto de la ACZ sobre el flujo sanguíneo cerebral, los estudios analizados en esta revisión coincidieron en que el uso de este fármaco de manera profiláctica es útil en la reducción de la incidencia de MAM en sujetos susceptibles o en alto riesgo de desarrollar dicha patología ya que presenta una notable mejoría en el aporte de oxígeno cardíaco, reduciendo así los síntomas desencadenados por la exposición a la hipoxia hipobárica (13,14). Sin embargo, esta postura contrasta con la planteada por AM Luks, et al. ya que este recomienda el uso de dexametasona para la prevención de la enfermedad aguda de la montaña con un grado de recomendación 1A, inclusive por encima de la acetazolamida (31).

Como ya se describió en los resultados de esta revisión, la acetazolamida es el medicamento profiláctico más utilizado en el MAM por su eficacia y seguridad, sin embargo en un estudio planteado por Buddha et al., se encontró que el uso preventivo de Acetazolamida está fuertemente asociado con un mayor riesgo de MAM. Esto podría deberse a que los pacientes con mayor riesgo pueden ser más propensos a utilizar la Acetazolamida preventiva o también podría tener explicación si se tiene en consideración que las personas que toman Acetazolamida se sintieran protegidos contra el MAM y por lo tanto van a tomar más riesgos durante el ascenso. Ante esta asociación que requiere nuevos estudios que corroboren estos resultados, la recomendación es que el uso profiláctico de acetazolamida no debe ser considerada como un sustituto de otras medidas preventivas (32).

Conclusión

En los estudios revisados la acetazolamida es el fármaco más eficaz en la profilaxis y el control del mal del agudo de montaña, comparado con otras alternativas farmacológicas como: dexmetasona, ibuprofeno, Ginkgo Biloba, espironolactona, nifedipina y tadalafil.

Referencias

1. Peña E, Garzón D, Mayolo A. Actividad física y síntomas en la aclimatación en turistas que visitan el Nevado del Ruiz – Colombia. Hacia la Promoción de la Salud. 2010;15(2):64 – 80.
2. Moroga F, Flores A, Serra J, Esnaola C, Barriento C. Ginkgo biloba Decreases Acute Mountain Sickness in People Ascending to High Altitude at Ollagu¨ e (3696 m) in Northern Chile. Wilderness Environ Med. 2007;18:251-257.
3. Richalet J, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnnen I, Petitjean O, et al. Acetazolamide A Treatment for Chronic Mountain Sickness. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(11):1427 – 1433.
4. Maggiorini M. Prevention and Treatment of High-Altitude Pulmonary Edema. Prog Cardiovas Dis. 2010;-52(6):500–506.
5. Gonzales J, Scheuermann B. Effect of acetazolamide on respiratory muscle fatigue in humans. Respir Physiol Neurobiol. 2013;185(2):386–92.
6. Jonk A, Van den Berg I, Olfert M, Wray W, Arai T, Hopkins S, et al. Effect of acetazolamide on pulmonary and muscle gas exchange during normoxic and hypoxic exercise. J Physiol. 2007;579(3):909–921.
7. Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. Eur Heart J. 2013;34:759–766.
8. Bradwell A, Myers S, Beazley M, Ashdown K, Harris N, Bradwell S, et al. Exercise Limitation of Acetazolamide at Altitude (3459 m). Wilderness Environ Med. 2014;-25(3):272–277.
9. Rivera M, Huicho L, Bouchet P, Richalet J, León-Velarde. Effect of acetazolamide on ventilatory response in subjects with chronic mountain sickness. Respir Physiol Neurobiol. 2008;162(3):184–189.
10. Trial ARC, Nussbaumer-ochsner Y, Henn RM, Ulrich S, Cascio CM Lo, Kohler M, et al. Effect of Acetazolamide and AutoCPAP Patients With Obstructive Sleep Apnea. 2012. 1
11. De Lellis S, Anderson S, Lynch J, Kratz K. Acute Mountain Sickness Prophylaxis: A High-Altitude Perspective. Curr Sports Med Rep. 2013;12(2):110–114.
12. Aamand R, Skewes J, Møller A, Fago A, Roepstorff A. Enhancing effects of acetazolamide on neuronal activity correlate with enhanced visual processing ability in humans. Neuropharmacology. 2011;61(5-6):900–8.
13. Richalet J, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canouï-Poitrine F. Physiological Risk Factors for Severe High-Altitude Illness: A Prospective Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2):192–198.
14. Salvi P, Revera M, Faini A, Giuliano A, Gregorini

F, Agostoni P, et al. Changes in Subendocardial Viability Ratio With Acute High-Altitude Exposure and Protective Role of Acetazolamide. Hypertension. 2013;61(4):793–799.

15. Luo Y, Yang X, Gao Y. Strategies for the prevention of acute mountain sickness and treatment for large groups making a rapid ascent in China. Int J Cardiol. 2013;169(2):97–100.
16. Wang J, Ke T, Zhang X, Chen Y, Liu M, Chen J, et al. Effects of acetazolamide on cognitive performance during high-altitude exposure. Neurotoxicol Teratol. 2013;35:28–33.
17. Fulco C, Muza S, Ditzler D, Lammi E, Lewis S, Cymerman A. Effect of acetazolamide on leg endurance exercise at sea level and simulated altitude. Clin Sci (Lond). 2006;110:683–692.
18. Hillenbrand P, Pahari A, Soon Y, Subedi D, Bajracharya R, Gurung P, et al. Prevention of Acute Mountain Sickness by Acetazolamide in Nepali Porters: A Double-Blind Controlled Trial. Wilderness Environ Med. 2006;17(2):87–93.
19. McDevitt M, McIntosh S, Rodway G, Peelay J, Adams D, Kayser B. Risk Determinants of Acute Mountain Sickness in Trekkers in the Nepali Himalaya: a 24-Year Follow-Up. Wilderness Environ Med. 2014;25(2):152–159.
20. Gersch J, Basnayat B, Johnson E, Onopa J, Holck P. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). BMJ. 2004;3(7443):1-5.
21. Ke T, Wang J, Swenson E, Zhang X, Hu Y, Chen Y, et al. Effect of Acetazolamide and Ginkgo Biloba on the Human Pulmonary Vascular Response to an Acute Altitude Ascent. High Alt Med Biol. 2013;14(2):162–167.
22. Jones B, Stokes S, McKenzie S, Nilles E, Stoddard G. Management of HAPE in the Himalaya: a review of 56 cases presenting at Pheriche Medical Aid Post (4240m). wilderness Environ Med. 2013;24(1):32-36.
23. Harrison M, Anderson P, Miller A, O´Malley K, Richert M, Johnson J, et al. Physiological variables associated with the development of acute mountain sickness at the South Pole. BMJ Open. 2013; 3(7): 1-7.
24. Xu J, Peng Z, Li R, Dou T, Xu W, Gu G, et al. Normoxic induction of cerebral HIF-1 by acetazolamide in rats: Role of acidosis. Neurosci Lett. 2009;451(3):274–278.
25. Subudhi A, Dimmen A, Julian C, Wilson M, Panerai R, Roach R. Effects of acetazolamide and dexamethasone on cerebral hemodynamics in hypoxia. J Appl Physiol. 2011;-110(5):1219–25.
26. Fan J-L, Burgess KR, Thomas KN, Lucas SJE, Cotter JD, Kayser B, et al. Effects of acetazolamide on cerebrovascular function and breathing stability at 5050 m. J Physiol. 2012;590(Pt 5):1213–25.
27. Gertsch J, Lipman G, Holck P, Merritt A, Mulcahy A, Fisher R, et al. Prospective, Double-Blind, Randomized,Placebo Controlled Comparison of Acetazolamide Versus Ibuprofen for Prophylaxis Against High Altitude Headache: The Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). Wilderness Environ Med. 2010;21(3):236–243.
28. Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. Eur Herat J. 2013;34(10):759-66.
29. Leshem E, Caine Y, Rosenberg E, Maaravi Y, Hermesh H, Schwartz E. Tadala l and Acetazolamide Versus Acetazolamide for the Prevention of Severe High-Altitude Illness. J Travel Med. 2012;19(5):308–310.
30. Teppema L, Balanos G, Steinback C, Brown A, Foster G, Duff H, et al. Effects of Acetazolamide on Ventilatory, Cerebrovascular, and Pulmonary Vascular Responses to Hypoxia. Am J of Respir Crit Care Med. 2007;-175(3):277–281.
31. Luks A, McIntosh S, Grissom C, Auerbach P, Rodway G, Schoene R, et al. Wilderness Medical Society Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness. Wilderness Environ Med. 2010;21:146–155.
32. Basnyat B, Holck P, Pun M, Halverson S, Szawarski P, Gertsch J, et al. Spironolactone Does Not Prevent Acute Mountain Sickness: A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial by SPACE Trial Group (Spironolactone and Acetazolamide Trial in the Prevention of Acute Mountain Sickness Group). Wilderness Environ Med. 2011;22:15–22.

CONSIDERACIONES DEL MANEJO DEL DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

Nataly Rojas[1], Elizabeth Contreras[1], María Esperanza Avella Vargas.[2]*

"El dolor es para la humanidad un tirano más terrible que la misma muerte" Albert Schweitzer

Resumen

El dolor es un síntoma que acompaña al paciente oncológico pediátrico. El cáncer infantil, presenta una incidencia anual de unos 150 casos nuevos por millón de niños menores de 15 años, y representa el 1-2% de todas las neoplasias y es la segunda causa de mortalidad en el niño de 1 a 14 años. El alivio del dolor en esta población se ha caracterizado durante años por la insuficiente atención integral y el deterioro de su calidad de vida, debido a la limitación o el impedimento del niño para expresar, transmitir o precisar su dolor, lo que varía según la edad. Las características del dolor son invaluables a la hora de decidir el tipo de analgésico de mayor beneficio, por tanto la analgesia en el paciente pediátrico debe ser individualizada y controlada. Con base a las medidas anunciadas por la OMS, la medición del dolor mediante escalas para el correcto manejo de los fármacos (AINES, opiáceos y coadyuvantes), la precaución de efectos secundarios, la pérdida del miedo a los opiáceos y el conocimiento de los distintos síndromes álgicos asociados al paciente oncológico pediátrico son necesarios para un manejo óptimo del dolor.

Palabras clave: Dolor por cáncer, Paciente pediátrico, Escala analgésica Analgésicos.

CONSIDERATIONS FOR PAIN MANAGEMENT IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS

Abstract

Pain is a symptom that accompanies the pediatric oncology patient. Childhood cancer has an annual incidence of about 150 new cases per million children under 15, represents 1-2% of all malignancies and is the second cause of death in children 1 to 14 years. Pain relief in this population for years has been characterized by insufficient comprehensive care and deteriorating quality of life, due to the limitation or impediment of the child to express, transmit or specify their pain, which varies according to age. Pain characteristics are invaluable when deciding the type of painkiller that will be of most benefit, therefore analgesia in pediatric patients should be individualized and controlled. Based on measures announced by WHO, pain measured by scales for the proper handling of drugs (NSAIDs, opioids and adjuvants), caution side effects, loss of fear of opiates and knowledge of various pain syndromes associated with pediatric oncology patients, are necessary for optimal pain management.

Keywords: Cancer pain, Pediatric patient, Analgesic ladder, Analgesics.

[1] Estudiantes. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[2] Médica Farmacóloga, docente de Farmacología y Terapéutica. Líder del Semillero de Investigación "Estudio de la investigación pre clínica y clínica de los medicamentos para su desarrollo y aplicación" y de la Línea de Profundización "Uso racional de medicamentos". Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[*] Correspondencia: Elizabeth Contreras Mayorga: u0401329@unimilitar.edu.co. Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N 49-00, Bogotá, Colombia

Introducción

Durante años el alivio del dolor en la población infantil se ha caracterizado por atención insuficiente. Desde las primeras revelaciones y opiniones se ha visto condicionado el manejo analgésico en el paciente oncológico pediátrico llegando incluso hasta el fracaso en su tratamiento. Se ha hablado acerca de la inexistencia del dolor en niños bajo la creencia de inmadurez del sistema nervioso y vías del dolor, sumado a errores de diversa índole como suelen ser el uso de fármacos con insuficiente potencia, dosis inadecuadas, intervalos inapropiados, valoración incorrecta de la intensidad del dolor y el desconocimiento de las nuevas modalidades terapéuticas (1). En dos terceras partes, el dolor se atribuye al tumor primario o a las metástasis, mientras que la tercera parte padece dolor secundario a la quimioterapia, radioterapia, cirugías, infecciones o por causas ajenas al cáncer (2). La terapia farmacológica con analgésicos es un elemento esencial del tratamiento en virtud de que si se utiliza bien controla el dolor en la mayoría de los pacientes. Por tanto este artículo busca revisar aspectos básicos de la fisiopatología, del modelo biopsicosocial y de la farmacología para plantear pautas y consideraciones a tener en cuenta en el manejo del dolor de la población en mención.

Epidemiología

Los cánceres infantiles representan menos del 1,5% de todos los cánceres (3). La carga de la enfermedad es considerable y tiene un gran impacto en los sistemas de salud (4). La leucemia representa un tercio de todos los cánceres, incluidos los tumores benignos de cerebro diagnosticados en niños (edades de 0 a 14 años), el 77% de los cuales son las leucemias linfocíticas agudas. Los cánceres del cerebro y otras del sistema nervioso son el segundo tipo de cáncer más común 25%, seguido de los sarcomas de tejidos blandos 7%, la mitad de los cuales son el Rabdomiosarcoma, 6% Neuroblastoma, los tumores renales (Tumor de Wilms) 5% y linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin 4% cada uno (5). En Colombia los casos de cáncer en niños hasta los 15 años de edad, están en aumento y el tipo más común es la leucemia. En la actualidad se registran 1.200 casos cada año, y muchos de ellos fallecen en el primer año". Según la Liga Colombiana de Lucha contra el Cáncer, esta enfermedad resulta ser la segunda causa de muerte infantil en el país (6).

Fisiopatología del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP) define dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a daño tisular real o potencial de los tejidos o descrito en términos de dicho daño" (7). La nocicepción es la percepción del daño tisular siendo una importante función biológica que alerta al individuo y permite evitar o limitar el mismo. Existen dos tipos básicos de dolor: el nociceptivo y el neuropático.

El dolor nociceptivo Puede ser somático o visceral:

- *El dolor somático* producido por lesión de piel, pleura, peritoneo, músculo, periostio, hueso, es un dolor localizado, sordo y continuo.

- *El dolor visceral* se deriva de la infiltración, compresión, distensión o estrangulamiento de una víscera torácica o abdominal por un tumor primario o metastásico. Es un dolor pobremente localizado, opresivo, irradiado, que puede asociarse a náuseas, emesis y diaforesis.

- *El dolor neuropático* es un dolor de carácter quemante, descrito como un disparo o una puñalada, a menudo asociado con parestesias y que se relaciona con una excitabilidad anormal de las neuronas centrales o periféricas. Generalmente, se deriva de la compresión tumoral o la infiltración de nervios periféricos o de la médula espinal, puede persistir después de la resolución del daño o la inflamación, es de difícil control analgésico (8).

Bonica definió de una manera sencilla al dolor por cáncer: ¨Es aquel dolor provocado por cualquier tumor maligno o como consecuencia de las intervenciones terapéuticas hacia el tumor o ambos (9).

Indistintamente del tipo de dolor sea nociceptivo o neuropático, el enfermo oncológico tiene dos secuencias distintas de presentación en el tiempo. La primera es un dolor crónico continuo de fondo, sordo, que le impide dormir, moverse y realizar las tareas elementales de la vida y que es de intensidad variable que se ha denominado dolor basal. La segunda se identifica por episodios de crisis agudas de dolor espontáneas o inducidas de elevada intensidad, de frecuencia variable y duración incierta y que se producen a lo largo del día y de la noche. A estos episodios de dolor agudo intenso transitorio, previsibles o no, se denominan Crisis de dolor irruptivo, cuando estos incidentes son provocados por el movimiento u otra causa desencadenante conocida (previsibles) se habla de crisis de Dolor incidental (10).

Dolor oncológico en niños

Causas principales de Dolor en Cáncer Infantil (11).

1. Relacionado la Enfermedad: Afectación tumoral de huesos, tejidos blandos, vísceras, SNC.

2. Relacionado con el tratamiento: Dolor postoperatorio, Dermatitis inducida por radioterapia, Gastritis por múltiples episodios eméticos, Cefalea persistente posterior a punción lumbar, Alteraciones óseas inducidas por corticoesteroides, Infección, Neuropatía, Mucositis.

3. Relacionado con procedimientos: Punciones, Aspirado y Biopsias.

4. Otros: Traumatismo, Dolores habituales en la infancia.

Entre las características que confieren identidad a la oncología pediátrica figuran (12).

- La epidemiología del cáncer infantil difiere de la del adulto en frecuencia, histología, presentación clínica y respuesta al tratamiento.
- El niño es un ser en constante desarrollo y evolución, con cambios en los parámetros fisiológicos en relación con la edad y su influencia en las manifestaciones patológicas.
- Las implicaciones y secuelas de la enfermedad y su tratamiento repercuten en toda la vida del individuo.
- La enfermedad en un niño lleva consigo la afectación emocional y la estabilidad de una familia.
- El desarrollo pondoestatural, psicológico y cognitivo se pueden ver afectado en el niño con dolor

Evaluación del Dolor

De acuerdo con la OMS los puntos clave para la evaluación del dolor en niños son (13):

Evaluar: Determinar siempre el posible dolor del niño con cáncer. Los niños pueden experimentarlo, a pesar de que pueden no ser capaces de expresarlo con palabras. Los bebés y los niños pequeños pueden exteriorizarlo mediante su actitud y comportamiento; los niños mayores pueden negar su dolor por temor a un tratamiento más doloroso.

Localizar: Considerar el dolor como una parte integral de la exploración física. Debe incluir una revisión completa de todas las partes del cuerpo como potenciales puntos dolorosos. Las reacciones del niño durante la exploración (muecas, contracciones, rigidez, etc.) pueden indicar dolencia.

Contextualizar: Reflexionar sobre el impacto de y en la familia, la atención sanitaria y los factores ambientales.

Documentar: Registrar la intensidad del sufrimiento del niño de forma regular. Utilizar una escala de dolor, simple y apropiada, tanto para el nivel de desarrollo del niño como para el entorno cultural en el que se utilice.

Evaluar: Estimar la efectividad de las intervenciones para el dolor de forma regular y modificar el plan de tratamiento, si es necesario, hasta que el malestar del niño se calme o minimice.

Medición del dolor

El nivel de dolor es una medida esencial para determinar el esquema terapéutico de su manejo y debe registrarse regularmente en la documentación clínica. El control óptimo del dolor comienza con una evaluación correcta y exhaustiva del mismo.

Los instrumentos para medir la intensidad del dolor deben ser: muy visuales, sencillos, adecuados a las características del niño (desarrollo cognitivo, emocional y de lenguaje), utilizados a intervalos regulares y sistemáticamente registrados.

1. Métodos Conductuales

Escala de Rostro, Piernas, Actividad, Llanto y Consuelo (Face, Legs, Activity, Cry and Consolabilty FLACC). Escala conductual para niños de 1mes a 4 años.

Puntos de corte de la escala FLACC: relajado y confortable (puntuación = 0), malestar leve (puntuación = 1 – 3), dolor moderado (puntuación = 4 – 6), dolor / malestar intenso (puntuación = 7 – 10).

Tabla 1. *Escala de Rostro, Piernas, Actividad, Llanto y Consuelo (Face, Legs, Activity, Cry and Consolabilty FLACC). Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23.*

Puntuación	0	1	2
Expresión facial	Expresión habitual Cara relajada	Arruga la nariz	Temblor del mentón Mandíbula tensa
Posibilidad de consolarle	Está a gusto de manera espontanea	Se le puede consolar	Es difícil consolarle
Llanto	No hay llanto	Gimotea, se queja	Llanto intense
Actividad	Está acostado y tranquilo	Se dobla sobre su abdomen; encoge las piernas	Está rígido
Movimiento de las piernas	Piernas relajadas	Piernas inquietas	Pataleo intenso

2. Escalas Numéricas

Escala numérica (EN) consiste en una serie numérica de cero a diez, en cuyos límites se sitúan los niveles extremos de dolor; el lado izquierdo corresponde al valor 0 e indica la ausencia de dolor y en el lado derecho se sitúa el valor 10, que corresponde al máximo dolor. Una vez que se ha comprobado que el niño comprende la escala, se le pide que seleccione el número que mejor refleje la intensidad del dolor que padece.

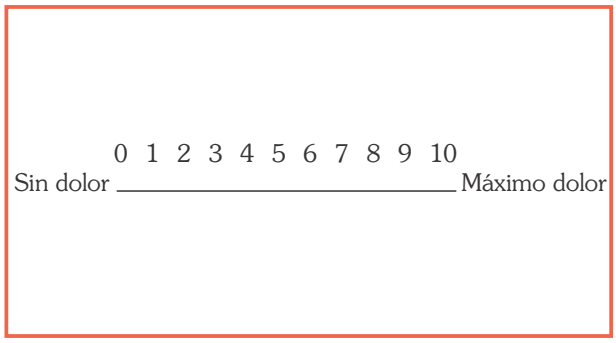


Figura 1. *Escala numérica (EN). Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23*

- *Termómetro del dolor* consiste en un dibujo del termómetro clásico de mercurio con una numeración ascendente de 0 a 10, para que el niño coloree el nivel del termómetro de acuerdo a su percepción del dolor que padece.

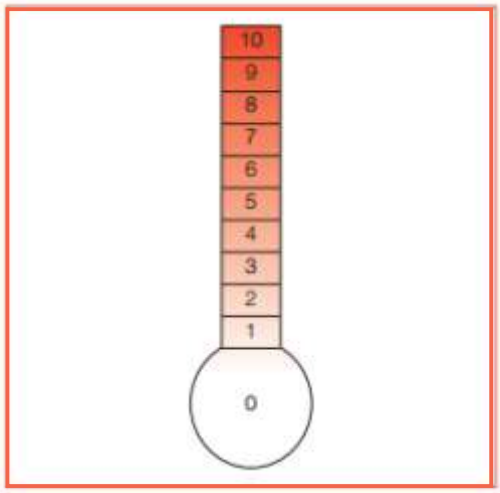


Figura 2. *Termómetro del dolor. Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23*

3. *Escalas Visuales Analógicas*

- *Escala Facial del Dolor* (Wong-Baker FACES®): Está formada por dibujos de una cara, generalmente hechos por niños, expresando diferentes niveles de dolor para que el niño elija la cara que mejor represente lo que siente (1).

Figura 3. *Esquema de la Escala Facial del Dolor (Wong-Baker FACES Pain Raiting Scale). Tomado de (3): González-María E, Fuentelsaz-Gallego C, Moreno-Casbas T, Gil-Rubio P, Herreros-López, Guía de Práctica Clínica para el manejo del dolor en niños con cáncer. 1 edición. 2013.*

- *Escala de las nueve caras:* Formada por nueve caras claramente diferenciadas, cuatro de ellas expresan diversas y descendentes expresiones de confort, seguidas de una cara que se puede considerar neutra y a continuación otras cuatro que de modo ascendente muestran cada vez mayor grado de incomodidad; se les asocia una valoración numérica que facilita la cuantificación del dolor, puede ser utilizada desde los 5 años.

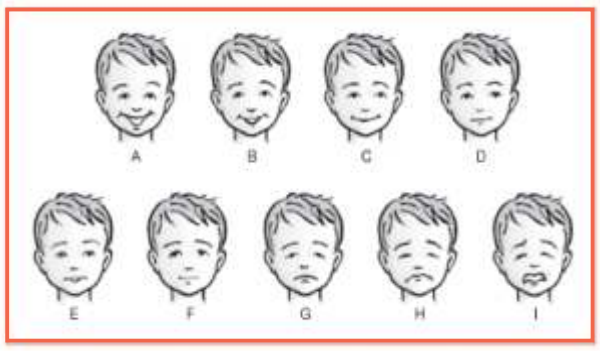


Figura 4. *Escala de las nueve caras. Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23*

- *Escala Visual Analógica (EVA):* Consiste en una línea horizontal de 10 cm., en cuyos extremos se sitúan los niveles extremos de dolor; el lado izquierdo corresponde a la categoría "Sin dolor" y el lado derecho a la categoría "Máximo dolor". Una vez comprobado que el niño comprende la escala, se le indica que sitúe en la línea el punto que indique la intensidad del dolor que siente. Se mide con una regla y la intensidad del dolor se expresa en centímetros o milímetros.

Figura 5. *Escala Visual Análoga (EVA). Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23*

- *Escala frutal analógica:* en la que se representan frutas de diversos tamaños que se sitúan en orden creciente. El niño elige la fruta relacionando el tamaño de la misma con el del dolor, lo que le resulta fácil al ser dibujos conocidos, situando la intensidad con el tamaño mayor o menor de la fruta.

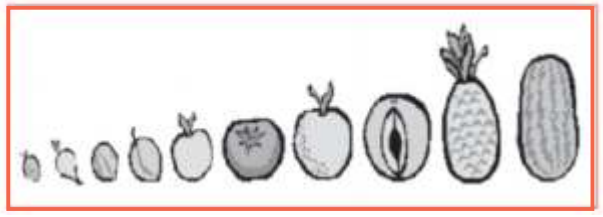


Figura 6. *Escala frutal analógica. Tomado de (14) Gancedo Garcia C, Hernández Gancedo C, Malmierca Sánchez F, Reinoso Barbero F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008;: p. 1-23*

Manejo Farmacológico

A pesar de la importancia del dolor oncológico en la población infantil, su manejo se ha estudiado poco. En un reporte realizado por Friedrichsdorf y cols. (2007), en el que se incluyeron a 28 niños de 7 a 18 años con dolor severo y en tratamiento con opioides, se documentó que 57% de ellos referían uno o más episodios de dolor irruptivo en 24 horas, cada episodio variaba desde segundos (31%) hasta

minutos (63%), y en promedio de 3 a 4 veces por día (media de 3,6). Este se caracterizó por ser severo y de instalación rápida (56%), en forma de disparos (50%), profundo (38%), quemante (31%) y como hormigueo (31%). Los niños de menor edad (7 a 12 años) tuvieron más episodios de dolor que los mayores, no habiendo diferencia de presentación entre el día y la noche. Ninguno refirió dolor incidental. De estos 28 niños, 18 (64%) refirieron dolor asociado al tratamiento antineoplásico y sus complicaciones (mucositis, dolor abdominal, herpes zóster agudo), 3 pacientes refirieron dolor causado directamente por el tumor y los restantes 7 tuvieron dolor postoperatorio en el sitio del tumor. Siendo el tratamiento más efectivo para los episodios de irrupción la analgesia controlada por el paciente por medio de bolo de opioides (69%) (15).

Una prioridad para todos los clínicos es evitar y/o eliminar el dolor y el sufrimiento. Estudios realizados en los últimos 15 años sugieren que recién nacidos, infantes y niños pueden recibir analgesia con seguridad, con los ajustes de dosificación relacionados con la edad (16).

El objetivo fundamental de la terapia analgésica es aliviar el dolor en reposo y durante el movimiento, con la menor cantidad posible de efectos colaterales, con el fin de mantener al enfermo lúcido y consciente durante el día, aumentando la calidad y cantidad de horas de sueño durante la noche (16).

La analgesia controlada en el paciente pediátrico debe ser individualizada. La incorporación del modelo biopsicosocial presenta una atención integral con una visión globalizada, comprendiendo a la persona enferma en su realidad total: biológica, psicológica, escolar, familiar y social. Así mismo se basa en atender todas las fases de la enfermedad oncológica cubriendo desde la prevención y el diagnóstico, abarcando el tratamiento de soporte y sintomático, llegando a los cuidados paliativos del enfermo en fase avanzada y el manejo de la crisis al final de la vida (17).

Los principios farmacológicos de la OMS sobre el tratamiento del dolor

La Escalera Analgésica, es una estrategia trifásica (recomendada desde 1986) que hace parte de los principios del tratamiento farmacológico del dolor de la OMS, con administración a intervalos regulares, apropiada vía de administración e individualización del tratamiento según las características del dolor, hasta alcanzar máxima analgesia y mínimos efectos adversos (13).

Figura 7. *Esquema de la Escalera del dolor según la OMS. Tomado de (3) Gil Rubio P, González M, Herreros López P, Fuentelzas Gallego C, Moreno Casbas T. Guía de Práctica Clínica para el manejo dle dolor en niños con cáncer. Investén-iscii. 2013 Julio;(1): p. 25-85.*

El plan analgésico ideal no se limita a disminuir en forma temporal el dolor, sino a evitarlo de una manera efectiva, manteniendo niveles de analgésicos y fármacos coadyuvantes constantes en plasma, para evitar la experiencia desagradable del dolor, proporcionando un nivel de conciencia adecuada. Principios básicos rigen los programas de analgesia farmacológica en cáncer para lograr el confort del niño y su familia (3,18).

1) Evaluar y reevaluar periódicamente la intensidad del dolor, para objetivarlo y evitar la infravaloración.

2) Elección de la vía de administración óptima: Siempre que sea posible, la vía de elección será la oral. Sin embargo en algunas ocasiones no es factible su uso debido a intolerancia gástrica por múltiples episodios eméticos, trastornos gastrointestinales, malabsorción, posterior a la anestesia inmediata, el paciente letárgico o en etapa terminal.

3) Administración del medicamento a intervalos regulares y no según necesidad, dependiendo de la farmacocinética de cada medicamento en particular, para mantenerlo dentro de rango terapéutico de forma constante. La monitoria es obligatoria.

4) Elección del medicamento de acuerdo a la edad del niño y con el tipo e intensidad del dolor. En niños menores de 18 años no se debe administrar tramadol, metadona, meperidina, ni ácido acetil salicílico.

5) Vías alternativas de administración de analgésicos, evitar la vía rectal.

6) Individualizado con el fármaco ideal, buscando la máxima analgesia con los mínimos efectos adversos.

7) Tener disponible y considerar terapia de rescate si es necesario.

8) Nunca utilizar placebo.

9) Discusión de la terapia analgésica con la familia, cuidadores, y con el niño considerando y explicando sobre el dolor, valoración, causas, prevención y alivio; y de los fármacos su uso y posibles efectos adversos, dependencia física y/o psicológica, adicción y tolerancia. En niños el manejo del dolor debe ser eficiente por encima de creencias religiosas y culturales.

10) Anticipación, prevención y correcto tratamiento de los efectos adversos ligados a los analgésicos. Evitar la cascada farmacológica (Figura 8).

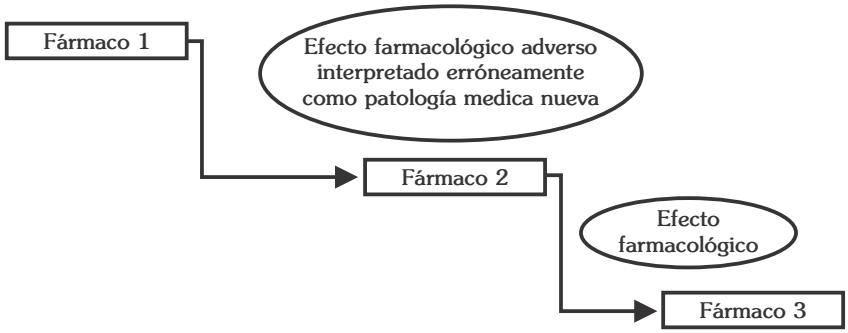


Figura 8. *Esquema que representa la Cascada Farmacológica. Se administran fármacos para resolver un evento adverso de otro*

Fármacos usados en el manejo del dolor oncológico

De acuerdo a las evidencias disponibles, relación beneficio – riesgo, aceptabilidad, costos, programas de investigación y políticas entre otras razones, la OMS recomienda en sus Directrices del 2012 para el manejo del dolor persistente en niños, el uso de una estrategia bifásica.

La elección depende de la severidad del dolor y puede ser desde acetaminofén e ibuprofeno para el dolor leve, primera fase y para el dolor moderado a intenso, segunda fase, el uso de opioides. La meta es obtener un buen balance entre analgesia y efectos secundarios.

- *Analgésicos no opioides:* Para niños la recomendación actual es acetaminofén e Ibuprofeno. Tienen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. Indicados en el tratamiento de dolor leve (Tabla 2), o asociados a opioides para el manejo del dolor moderado y severo.

- *Opioide débil:* Para manejo del dolor moderado (Tabla 3), clásico de la estrategia trifásica. Codeína sola o asociada a analgésicos no opioides. El incremento de la dosis no mejora la analgesia, tiene efecto techo y un alto riesgo de efectos adversos en menores de 12 años. Se ha utilizado tradicionalmente, pero de acuerdo a las recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS en el 2012 por su pobre respuesta, se prefiere el uso de un opioide potente a bajas dosis.

- *Opioides potentes:* Usados en dolor moderado a intenso (Tabla 4). No tienen efecto techo, la dosis se debe ajustar paulatinamente según la respuesta. Cuando la dosis este ajustada se recomienda el uso de opioides de liberación sostenida. Presentan amplia variabilidad de desarrollar tolerancia y efectos adversos, lo que exige una vigilancia cuidadosa, pero no por eso se debe limitar su uso, el temor se vence con una buena información y educación del tema.

- *Corta Acción:* Morfina (la más estudiada en niños y la primera elección en la segunda fase), Fentanilo, Hidromorfona.

Pueden usarse coadyuvantes en combinación con analgésicos no opioides:

- En dolor neuropático antidepresivos (amitriptilina) y anticonvulsivantes (carbamacepina, gabapentina y clonazepan).
- En compresión medular o intracraneal, corticoesteroides
- En dolor óseo, bifosfonatos (3,13,19).

Tabla 2. *Fármacos recomendados para el tratamiento del dolor leve en niños. Tabla de autoría propia.*

Fármaco	Presentación disponible en Colombia	Dosis e intervalo para niños	Consideración Especial
Paracetamol/ Acetaminofén	Suspensión oral: Frasco 150 mg/5 ml Tabletas: 100 a 500 mg	Lactantes de 3 a 12 meses y niños menores de 12 años: VO: 10 a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas. Máximo 50 a 75 mg/kg/día. (13) Niños mayores de 12 años: VO: 325 a 650 mg/kg cada 4 a 6 horas. Máximo 50 a 75 mg/kg/día. **Dosis tóxica:** Niños >6 años: 150 mg/Kg/día. Niños <6 años: 200 mg/Kg/día.	MA: Inhibición síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la ciclo-oxigenasa en el SNC y a nivel periférico impidiendo la generación de impulsos dolorosos Efectos Adversos: · Hepatotoxicidad · Úlcera Gastroduodenal · Alteración Hematológica (Pancitopenia) · Encefalopatía · Necrosis Tubular renal · Hipersensibilidad Antídoto: N-Acetil cisteína
AINES **Ibuprofeno**	Tabletas: 200, 400, 800 mg Jarabe: 100 mg/5 ml	Dolor leve a moderado: Niños de 6 meses a 12 años: VO: 5 a 10 mg/Kg/dosis c/6 a 8 horas Niños mayores de 12 años: como los adultos	MA: inhiben la actividad de las ciclooxigenasas (COX- 1) (COX-2), por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Efecto antiagregante plaquetario reversible. Mayor utilidad en dolor de víscera hueca y osteoarticular, metástasis óseas. Efectos Adversos: Nefrotoxicidad Gastritis Ulcera péptica Ácido acetil salicílico (**no** se utiliza en oncología por su efecto antiagregante plaquetario prologongado) (8) e inducción del Síndrome de Reye (20)

Tabla 3. *Fármaco recomendado para el tratamiento del dolor moderado (en niños está cuestionado por baja eficacia). Tabla de autoría propia.*

Fármaco	Presentación disponible en Colombia	Dosis e intervalo para niños	Consideración Especial
Codeína	Tabletas 30mg Jarabe 20mg/15ml Acetaminofén 500mg + Codeína 30mg	**Únicamente en niños mayores de 12 años** VO: 0.5 a 1mg cada 4-6 horas En menores de 6 meses se puede utilizar de una cuarta a una tercera parte de esta dosis vía oral. No se recomienda la administración parenteral	MA: Agonista opiáceo débil en el SNC. Alcaloide fenantreno derivado de la morfina. La actividad analgésica de la codeína es debida a su conversión a la morfina. Es el opioide de elección para el dolor moderado. (21) Efectos Adversos: · Estreñimiento, Nauseas, Emesis En dosis elevadas Hipotensión, Depresión Respiratoria.

El dolor en los niños es un problema de salud pública de gran importancia mundial. Aunque existen conocimientos y medios para aliviarlo, es frecuente que el dolor de los niños no se reconozca, se ignore o incluso se niegue. Las investigaciones actuales permiten establecer un enfoque básico para aliviar el dolor del cáncer. El tratamiento eficaz del dolor y los cuidados paliativos están entre las principales prioridades del programa de lucha contra el cáncer de la OMS. La terapia analgésica es esencial para controlar el dolor, y debe combinarse con los oportunos enfoques del problema en los aspectos psicosocial, físico y de apoyo (13).

Tabla 4. *Fármacos recomendados para el tratamiento del dolor moderado a severo en niños. Tabla de autoría propia.*

Fármaco	Presentación disponible en Colombia	Dosis en intervalo para niños	Consideración especial
morfina	Comprimidos (liberación retardada): 10, 30, 60 mg Solución inyectable, ampollas de 20 ml con 600 mg de morfina clorhidrato (Fondo Nacional de Estupefacientes) Jarabe: frasco de 30 ml, 150 mg/5 ml de morfina clorhidrato (Fondo Nacional de Estupefacientes)	Dosis inicial oral de liberación prolongada recomendada en niños de 1 a 12 años es de 200 a 800 mcg/kg cada 12 horas. La infusión intravenosa produce un alivio continuo iniciando con 100 a 200 mcg/kg (por mínimo 5 minutos) seguidos de 20 a 30 mcg/kg/h (13) Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de la dosis) y la otra de liberación modificada (para el tratamiento de mantenimiento) (23) y titulación del efecto analgésico (24) Para mayor precisión por grupo de edad se recomiendan las Directrices de la OMS del 2012 (13)	MA: Potente agonista de los receptores opiáceos μ. Los receptores opiáceos incluyen los μ (mu), k (kappa), y d (delta) Es el opioide más utilizado en niños con cáncer para dolor intenso (23). No tiene techo analgésico. Siempre que sea posible, se utilizará por vía oral, porque es igual de eficaz que por otras vías. Efectos secundarios que motivan el cambio: • Depresión respiratoria • Sedación • Estreñimiento • Náuseas, emesis • Confusión, agitación, delirio • Retención urinaria • Prurito • Diaforesis • Mioclonía Antídoto: Naloxona
Fentanilo	Ampollas de 0.1 mg/2 ml, 0.25 mg/5 ml y de 0.5 mg/10 ml de citrato de fentanilo Parches transdérmicos que liberan: 12, 25, 50,75, 100 mcg/h de fentanilo	**Vía intravenosa:** Entre 1 y 12 años, es de acción rápida, en 30 a 60 segundos y de duración corta (1 hora). Se puede utilizar en infusión continua de 24 horas. IV: bolo inicial de 1 a 2 mcg/kg por administración lenta de 3 a 5 minutos, seguido de 1 mcg/kg/h. (En niños RN a niños de 1 año la infusión seguida a la dosis inicial es de 0.5 a 1 mcg/kg/h) (13) **Vía transdérmica:** Con parches cutáneos pueden ser útiles en los niños mayores de 8 años. El fármaco es liberado de forma sostenida y su efecto dura entre 48 y 72 horas. (25) **Vía transmucosa oral y sublingual (presentaciones no disponibles en Colombia):** En dolor irruptivo oncológico, Dosis única. (26)	MA: Analgésico opioide que actúa sobre los receptores opioides μ localizados en el sistema nervioso, produciendo analgesia y sedación, aunque determinados análogos pueden producir efectos también a través de los receptores delta y kappa Es un opioide sintético 100 veces más potente que la morfina, de amplia utilización hospitalaria. No tiene techo analgésico Los efectos del fentanilo, así como su toxicidad, están relacionados con su concentración plasmática, aunque con el tiempo, los pacientes desarrollan tolerancia. Efectos secundarios: • Depresión respiratoria • Bradicardia • Hipotensión • Estreñimiento • Náuseas, emesis • Retención urinaria Antídoto: Naloxona

MA: Mecanismo de Acción, VO: Vía Oral, IV: Vía Intravenosa, Máx.: Máximo

Conclusiones

1. El dolor es un síntoma de alta prevalencia en los pacientes con cáncer y deteriora de forma importante su calidad de vida.

2. El dolor es un fenómeno multidimensional, con componentes sensoriales, fisiológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y espirituales, siendo uno de los síntomas más temidos por los pacientes oncológicos, por sus familiares y/o cuidadores.

3. De acuerdo a la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del niño en 1989, todos tienen derecho al más alto nivel de salud posible y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud; por lo tanto, el control del dolor debe ser además de una prioridad, un derecho en el manejo del paciente oncológico pediátrico.

4. La evaluación inicial del niño oncológico con dolor, además de una anamnesis detallada y una exploración física exhaustiva, requiere la identificación de la o las posibles causas que lo están generando, lo cual le permite al profesional de la salud realizar un enfoque y tratamiento dirigido.

5. Hoy en día se tiene al alcance múltiples escalas para medir el dolor, plenamente validadas y con adecuación metodológica que les permiten adaptarse a la edad y desarrollo cognitivo del niño y deben ser usadas desde la valoración inicial y como seguimiento en todo el tiempo del tratamiento.

6. El abordaje, debe realizarse desde un enfoque biopsicosocial para el paciente pediátrico oncológico como para su familia, debido al impacto emocional, social, y económico que esta entidad trae consigo.

7. Se debe iniciar y mantener el tratamiento farmacológico según las recomendaciones de una terapia bifásica según la OMS, teniendo en cuenta la intensidad del dolor, con administración programada, seleccionando la mejor vía de administración y un régimen individualizado.

8. El manejo del dolor en cualquier escalón de la OMS incluye acetaminofén y/o AINES, excepto si está contraindicado o por persistencia del dolor. Se debe continuar con la administración de un opioide potente según la condición que requiera el niño, seleccionando dosis y vía que garanticen su alivio.

9. Una vez que se inicia el régimen farmacológico y persiste o aparece un nuevo dolor, se debe modificar el plan de tratamiento, cuyo objetivo es mejorar el dolor oncológico en el transcurso de la enfermedad. El cambio de opioide se hace cuando el beneficio no es alcanzado o la aparición de efectos adversos lo obliga

10. Entre los efectos adversos más frecuentes, se encuentra los síntomas gastrointestinales, hepatoxicidad o alteración plaquetaria.

11. Igual que para todos los niños, no se debe utilizar ácido acetilsalicílico como analgésico en el paciente oncológico pediátrico por su efecto antiagregante plaquetario prolongado y el riesgo de sufrir Síndrome de Reye (encéfalo hepatopatía en niños con una infección viral).

12. Debe estar presente de forma permanente en la mente de quién diagnostica, prescribe y sigue un tratamiento, la "Cascada Farmacológica". Todo fármaco tiene riesgo de presentar efectos adversos, que deben ser identificados como tales y no como una nueva patología que requiere un nuevo tratamiento, con nuevos riesgos. Se debe prever, reconocer y sopesar en la "balanza riesgo - beneficio" para la reformulación o el ajuste de dosis.

13. De acuerdo a lo revisado es necesario mejorar la disponibilidad de opioides en Colombia, con diferentes formas farmacéuticas, vías de administración y concentraciones, que garanticen una atención más individualizada, efectiva y sostenida a todos los niños que requieran alivio del dolor.

Referencias

1. Narváez Tamayo MA. Tratamiento del dolor en niños. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. 2010;49(1): p. 66-73.
2. Acevedo JC. Dolor y Cáncer. Asociación Colombiana para el estudio del dolor-ACED. 2009; p. 1-240.
3. Gil Rubio P, González M, Herreros López P, Fuentelzas Gallego C, Moreno Casbas T. Guía de Práctica Clínica para el manejo dle dolor en niños con cáncer. Investén-iscii. 2013;(1): p. 25-85.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Cancer Addressing the Cancer Burden. National Center of Chronic Prevention and Health Promotion. 2011.
5. Howlader N, Krapcho M, Noone A. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. National Cancer Institute. 2012.
6. Garzon Romero E, González M. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Cancer Infantil.

Instituto Nacional de Salud. 2014; 1: p. 1-28.
7. IASP-subcommitee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the Study of Pain. 2002;2: p. 1-36.
8. Fernández A. Mesa R. Dolor en Pediatria. Boletín de la sociedad de Pediatria de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2000;40: p. 215-222.
9. Ochoa Ortiz G, Whizar Lugo V. Conceptos Actuales en Dolor por Cáncer. Anestesia en México. 2005; 17(1): p. 53-67.
10. Araujo A, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque J. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Anales Sis San Navarra. 2004;27(3): p. 63-77.
11. Wolfe J, Grier HE, Klar N, Levin SB, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. N Engl J Med. 2000;242: p. 326-33.
12. Ortega Aramburu F, Sánchez de Toledo J. Manual Práctico de Hematologia y Oncologia Pediátricas Madrid: Ergon; 2010.
13. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamientofarmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012; p. 7-142.
14. Gancedo C, Hernández C, Malmierca F, Reinoso F. Valoración del dolor en Pediatría. Revista de Educación Integral del pediatra extrahospitalario. 2008; p. 1-23.
15. Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin MJ, et al. Breakthrough pain in children with cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;34: p. 209-216.
16. Daza P, Rodriguez MF, Rodriguez RF. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. Colomnbia Médica. 2006;37(3): p. 242-246.
17. Murillo M, Royo D, Valentin V, Valentín M. Cuidados Continuos. Una necesidad del paciente oncológico. REvista de Psicooncologia. 2004;1(1): p. 155-164.
18. Sinisi M. Dolor por cáncer en niños. Rev Arg Anest. 2000;58(2): p. 89-92.
19. Florez J. Farmacologia Humana. 5th ed.: Masson; 2008.
20. BC Center for Disease Control. Sindrome de Reye. HealthLink BC. 2013 November; 84.
21. Rodriguez C, Barrantes JC, Jiménez G, Putvinski V. Manejo del dolor en el paciente oncológico. Acta pediátr. costarric. 2004;18(1).
22. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacological Report. 2009;61: p. 978-992.
23. Conno F, Chemy N, Hanks G, Hanna M, Kalso E, Mcquay H, et al. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico. European Association for Palliative Care. 2002;1: p. 22-29.
24. Moore R, Wee B, Wiffen P. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 22(7).
25. Borras Blasco J, Gonzalez Delgado M, Martinez Ramirez M, Navarro Ruiz A. Sistema de Liberación Transdérmico de Fenatanilo: Una nueva forma de analgesia oncológica. Farm Hosp. 2000;24(2): p. 64-73.
26. Moya J, Murillo M, Rodriguez D, Escobar Y. Fentanilo en el dolor irruptivo oncológico. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2013;20(3): p. 137-141.

ABORDAJE DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD

Andrés Bonilla S[1], Isaac Guzmán L[2]

Resumen

La infección del tracto respiratorio inferior es una de las patologías más frecuentes en la población, representando la primera causa de mortalidad por enfermedades infecciosas en Colombia; sociedades científicas como la American Thoracic Society (ATS), La asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax (ASONEUMOCITO) y la asociación Colombiana de Infectología (ACIN) han publicado diferentes guías que permiten dar unas directrices de manejo en esta patología; sin embargo a pesar de existir estos documentos no todos los profesionales enfrentados a esta enfermedad siguen estas directrices y existe aún confusión en un manejo concreto de la misma.

Palabras clave: Neumonía Adquirida en Comunidad, Infección Respiratoria Inferior, Diagnóstico y Tratamiento.

INITIAL MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Abstract

Infection of the lower respiratory tract is one of the most common diseases in population; it is the leading cause of death from infectious diseases in Colombia. Scientific societies such as the American Thoracic Society (ATS), the Colombian Association of Pneumology and Thoracic Surgery (ASONEUMOCITO) and the Colombian Association of Infectious Diseases (ACIN) have published several guides that allow management to give guidelines in this pathology; However despite the existence of these documents not all professionals wich deal with this disease follow this guidelines and there is still confusion in a particular handling of it.

Keywords: Community Acquired Pneumonia, Lower Respiratory Infection, Diagnosis and Treatment.

[1] Estudiante Medicina IX semestre, Universidad Militar Nueva Granada.
[2] Médico Internista, Especialista en Endocrinología Hospital Militar Central.
Correspondencia: Andrés Yesid Bonilla Salcedo, Dirección Transversal 3ª No 49-00; Edificio Facultad de Medicina. E- Mail: andres2293mail.com

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las patologías más frecuentes en nuestro medio y es por ello que requiere ser un tema de amplio conocimiento por el personal médico.

Esta patología se puede definir como aquel cuadro en el que se genera una respuesta inflamatoria causada por la invasión de un microorganismo en las vías respiratorias inferiores; dando como resultado el remplazo del aire alveolar por exudado o restos celulares que se ubican en la región intersticial y la pared alveolar (consolidación), alterando el intercambio de gases en el área afectada y siendo adquirida fuera de un centro con personal de la salud o en su defecto en las primeras 48 horas de hospitalización (1).

El concepto de neumonía adquirida en la comunidad severa no solo incluye al concepto anterior sino que también selecciona aquella población de pacientes que desarrolla un cuadro de complicaciones que pueden llevarlo al ingreso a UCI o en el peor de los casos a la muerte (2,3).

Epidemiología

Esta enfermedad es uno de las más frecuentes consultas de urgencias en el mundo y en Colombia, siendo la sexta causa de muerte en el mundo y la primera causa de muerte por patógenos infecciosos en Colombia, la cifra de mortalidad es de 13 por 10000 habitantes. Estudios europeos reportan alrededor de 4 millones de individuos afectados al año y una incidencia de 1 a 11 individuos de afectados, de aquellos pacientes cerca del 40% requieren ser hospitalizados para su manejo y cerca de un poco más de un cuarto de ellos cumple los criterios para el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se categorizan dentro del concepto de NAC severa (4,5).

La mortalidad de la NAC es variable y depende del escenario donde se manejó el cuadro; en el caso de los pacientes ambulatorios se ha calculado el 1% de mortalidad en comparación con el 5% y 21% hasta 58% que se reporta en los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intermedios y UCI respectivamente. Los pacientes en UCI mueren por causas secundarias a la infección tales como la hipoxemia refractaria, shock refractario y de manera masiva el síndrome de disfunción multiorganica (SDMO) (2,4,5).

Las NAC severas suelen asociarse a aquellos pacientes que ingresan en UCI y que poseen factores de riesgo tales como comorbilidades (Enfermedad pulmonar obstructiva, Enfermedad renal, diabetes mellitus, etc.) manejo con antibióticos de alto espectro en previas ocasiones entre otros lo que hace que el patógeno agresor aumente su potencial de virulencia y como consecuencia cause mayor daño (2).

Los factores de riesgo se han individualizado e inclusive se han asociado a patógenos específicos que pueden ser acusados como los causantes de la neumonía. En el caso de NAC severa se han asociado varios factores de riesgo en patógenos específicos que suelen causar un cuadro de mayor compromiso como los bacilos gram negativos en los cuales la diabetes mellitus, las enfermedades renales, cardiacas crónicas, las bronquiectasias y la aspiración crónica aumentan el riesgo de adquirir la infección (6,7).

Fisiopatología

El desarrollo de una neumonía requiere la capacidad del microorganismo de evadir todos los mecanismos de defensa de nuestro organismo hasta el alveolo lugar donde realiza su instalación. En principio el agente patógeno puede ingresar al órgano blanco (pulmón) por medio de vía hematógena, inhalatoria en el caso de los aerosoles o por aspiración. La vía inhalatoria suele ser la más frecuente dado que se adquiere un alto inoculo, el microorganismo implicado puede sobrevivir tiempo suficiente para llegar al tracto respiratorio inferior, el tamaño de los microorganismos es menor a 5 micras lo que permite un paso seguro por la vía y la invasión de los mecanismos de defensa facilitan su virulencia figura 1 (8).

El microorganismo al entrar al tracto respiratorio se ve sometido a mecanismos de defensa inespecíficos tales como las vibrisas, los cornetes y moléculas de defensa conocidas como IgA las cuales tratan de neutralizar el microorganismo atrapando a aquellas moléculas mayores de 10 micras; si el microorganismo logra seguir hacia la orofaringe la saliva, la flora normal y el sistema de complemento continúan en el proceso de neutralización; a pesar de ello algunos microorganismos logran descender hacia las vías de conducción donde el reflejo epiglótico, la estructuración en ángulos agudos de la vías aéreas y el aparato mucociliar logran disminuir el inóculo bacteriano y evitar la llegada de este al alveolo donde de igual manera se hallan células fagociticas conocidas como macrófagos alveolares donde pueden llegar al control de la respuesta en la situaciones donde el inóculo sea muy pequeño. En la mayoría de los casos todos estos mecanismos en el individuo Inmunoconpetente logran neutralizar el microorganismo bacteriano y evitar el desarrollo del cuadro pero en aquellos que posean alteración en dichos mecanismos de defensa (Tabla 1) es probable que la enfermedad se pueda establecer (9,10).

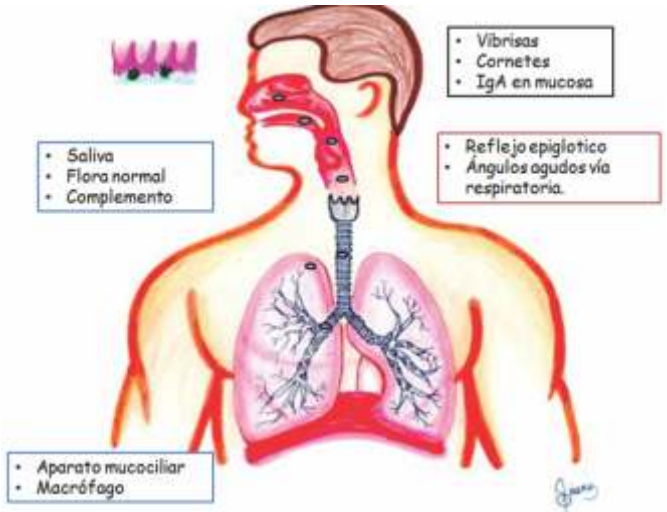


Figura 1: *Mecanismos de defensa a vencer frente a los microorganismos causantes de neumonía*

Tabla 1: *mecanismos alterados que facilitan es desarrollo de una neumonía.*

Mecanismo alterado	Factor asociado	Consecuencia
Flora orofaringea	Desnutrición Alcoholismo Enf. crónica Tratamiento antibiótico	Disminución fibronectina salival y facilidad de crecimiento de BGN
Reflejo tusígeno deprimido	EPOC Cx Toracoabdominal Enf. neuromuscular	Aumenta el riesgo de broncoaspiración del contenido gástrico
Alteración de la conciencia	ACV Convulsiones Alcoholismo Uso depresores SNC Sobredosis Fármacos	Perdida del reflejos y riesgo de broncoaspiración contenido gástrico.
Aparato mucociliar deficiente	Tabaquismo Exposición cambios T Exposición gases nocivos Obstrucción endobronquial Sx inmovilidad ciliar	Alteración Glándulas caliciformes y epiteliales superficiales formando un moco espeso y poco adhesivo lo que hace que el barrido sea infectivo.
Disfunción macrófagos alveolares	Tabaquismo crónico Ayuno prolongado Hipoxemia Infecciones virales	Disminución de enzimas lisosomales y expresión de TLR para el reconocimiento de antígenos que permitan la optimización de la respuesta.
Disfunción inmune	Inmunodeficiencias Tto inmunosupresor Neoplasias	Alteración de respuesta inmune innato y adquirido incapacidad de defensa.

BGN: Bacilos gram negativos, Enf: Enfermedad Cx: cirugía, ACV: accidente cerebrovascular; SNC: Sistema nerviosos central; T: temperatura; Sx: Sindrome; TLR: Toll Like Receptors; Tto: tratamiento.

Al momento de llegar el microorganismo al alveolo se activan una serie de procesos inmunológicos en los que el macrófago alveolar actúa como primer mediador al capturar el microorganismo y fagocitarlo para presentárselo a los receptores Toll (TLR2 Gram positivos y TLR4 Gram negativos) los cuales por mecanismos intracelulares activaran vías que llevan al transporte del factor NF kβ al núcleo donde se genera la transcripción de genes que llevaran a la traducción de proteínas conocidas como quimioquinas (entre ellas IL-1,TNFα) las cuales actúan como agentes proinflamatorios que cumple varias funciones (tales como: la función endocrina, paracrina, pleiotropica y el sinergismo); que lleva al llamado de otras células inflamatorias como los neutrófilos los cuales liberan de sus gránulos primarios (MPO, captesina G, lisozima) y secundarios (Citocromo b558, lactoferrina, etc.) Sustancias que además de generar lisis del microorganismo agresor destruyen el epitelio del alveolo. Al mismo momento se genera la presentación antigénica (mediada por linfocitos T y B) que llevara a la activación de respuesta adaptativa que controlara de mejor manera la infección (8,9).

Finalmente todo el proceso que se desarrolla en el curso de una neumonía puede ser dividido en cuatro etapas en las cuales existen ciertas características histológicas que nos permiten definirlas. La primera de ellas es conocida como fase I o inicial en la que se presenta gran cantidad de edema y exudado, seguido a ella se presenta la fase II o de hepatización roja en donde la alta permeabilidad del capilar en la zona hace aparecer glóbulos rojos y neutrófilos en el exudado; la tercera fase o fase de hepatización gris muestra una lisis de glóbulos rojos y un predominio de neutrófilos y depósitos de fibrina; finalmente en la última fase o etapa de resolución todos los detritos son eliminados y ha disminuido la respuesta inflamatoria (2,8,9).

Etiología y factor de riesgo

Dentro de los múltiples microorganismos bacterianos que se encuentran en nuestro medio el *Streptococcus pneumoniae* muestra ser el mayor contribuyente de las neumonías seguido de *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, bacilos entéricos* Gram negativos*, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae y Legionella pneumophila*; siendo estos tres últimos gérmenes atípicos (4).

Varios estudios publicados han demostrado diferentes factores de susceptibilidad que se asocian a un mayor riesgo de infección por un microorganismo específico. Tal es el caso de la infección por *Streptococcus pneumoniae* en la que los pacientes fumadores, con EPOC, en bajo nivel socioeconómico, con insuficiencia cardiaca crónica y estados de inmunocompromiso tales como el HIV presentan mayor riesgo; en el caso de los pacientes con bronquiectasias el microorganismo asociado es *Haemophilus influenza*. Para aquellos que se les sospeche *Pseudomona Aureginosa* debe tenerse en cuenta si posee una enfermedad pulmonar de base, un tratamiento con corticoesteroides, un manejo con antibióticos por un tiempo mayor a 7 días o un estado de malnutrición (1,10,11).

Si se piensa en un paciente con una neumonía atípica tal como *Legionella pneumophila*; debe tenerse en cuenta aquellos pacientes con enfermedades hematológicas, con uso crónico de esteroides, procedente de un clima húmedo, consumidor de tabaco, con enfermedad renal, cáncer o un estadio HIV- 3A (4).

Finalmente aunque poco considerado en años pasados el *Staphylococcus* aureus ha tomado fuerza y ha generado un gran impacto en la mortalidad de infantes más que de adultos por lo que debe de sospecharse en aquellos individuos con cuadros respiratorios agudos que tengan una enfermedad renal crónica con hemodiálisis o sean drogadictos intravenosos, o hayan consumido antibioterapia días previos (especialmente fluoroquinolonas) o días antes presenten infección previa; dicho reconocimiento se torna fundamental dado que este microorganismo posee la característica de generar. La muerte en poco días por un proceso necrosante (1,3,4).

Diagnóstico y clasificación de la severidad

La NAC se considera severa cuando cumple ciertas características que aumentan la probabilidad de un desenlace adverso de la misma y, por lo tanto, el ingreso del paciente en UCI.

Al enfrentarse al paciente con neumonía debe tenerse en cuenta la historia clínica de un cuadro agudo (malestar general, escalofríos, diaforesis, mialgias, cefaleas y cianosis en un plazo no mayor a dos semanas) junto con otros hallazgos de compromiso del tracto respiratorio inferior tal como expectoración hemoptoica, dolor torácico tipo pleurítico y disnea. Desde el carácter semiológico puede encontrarse el síndrome de condensación con bronquio permeable en el que se observa aumento de las vibraciones vocales, matidez con columna sonora y una auscultación diferente en tres periodos iniciando por estertores crepitantes de inicio, soplo tubárico, egofonía, pectoriloquia, egofonía y finalmente crepitos de retorno (12).

Si el cuadro es más grave como en el caso de la NAC severa se pueden presentar, falla respiratoria (disociación toracoabdominal y tirajes intercostales-supraclaviculares), Shock (Hipotensión, hipotermia, etc) o síndrome de

disfunción orgánica múltiple en el peor de los casos (2).
Luego de la identificación de los signos y síntomas toma importancia reconocer el paciente con manejo ambulatorio o quien requiere de hospitalización; es por ello que existen unos criterios basados en las enfermedades de base y el estado actual del individuo que orientan la decisión (Tabla 2) y permiten llevar al clínico a obtener un manejo más apropiado de la enfermedad (1,6,13).
En la actualidad existe un escala de severidad conocida como CURB 65 por sus sigla en inglés (Conciencia evaluada por un mini test de 10 preguntas, BUN >19 mg/dl o urea >40 mg/dl, Frecuencia respiratoria > 30 rpm, Presión arterial sistolica <90 mm Hg o PAM <65mm Hg y edad >65 años) que nos permite clasificar al paciente con neumonía

Tabla 2: Criterios a considerar hospitalizar un paciente

Adulto mayor	**>65 años**
Enfermedades concomitantes	EPOC
	ICC
	Bronquiectasias
	ERC
Hospitalización	Ultimo año
Hallazgos físicos	FC: >90lpm
	FR>30rpm
	PAM < 65mm de Hg
	PAS < 90 mm de Hg
	T <36^{O}C o >38,3^{O}C
	P ulso > 125 ppm
	Alteración del estado de la conciencia
Hallazgos de laboratorio	Leu >30000 mm^3 o < 4000 mm^3
	PaO 2< 60 mm de Hg
	P aCO 2>50mm de Hg
	BUN >20 mg/dl
	Hto <30%
	Hb <9 mg/dl
	pH: <7,35
Hallazgos radiológicos	Compromiso multilobar
	Neumatoceles
	Derrame pleural
Factores sociales	Abandono social
	Poco cuidado de familia
Escalas	CURB 65 clasificada en grupos mayores

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ERC. Enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistolica; T: temperatura; Leu: Leucocitos.

en III grupos. El primer grupo I corresponde aquellos pacientes de bajo riesgo (CURB65 0 a 1) que se les realiza un manejo ambulatoria, el segundo grupo (CURB65=2) puede tener un tratamiento ambulatorio o una hospitalización corta si los criterios de esta son suficientes; finalmente el grupo III (CURB65 > 3) debe ser manejado intrahospitalariamente y si este alcanzarse los puntajes de 4 o 5 debe considerarse el ingreso a UCI.

Para decidir si realmente un paciente requiere un ingreso a UCI se ha diseñado la presencia de criterios mayores y menores para la selección (criterios de severidad). Si un paciente llega a presentar al menos un criterio mayor o tres menores es con absoluta certeza la necesidad de monitorización constante y cuidados intensivos. Los criterios mayores refieren a una falla ventilatoria o una necesidad del paciente a vasopresores y los menores incluyen una $PaFiO_2$ <250, infiltrados multilobares, confusión, BUN> 30 mg/dl, Leucopenia >4000 cell/mm3, trombocitopenia <100000 cell/mm3, hipotermia <36 °C e hipotensión que requiera un gran aporte de líquidos(2, 4, 8, 12, 13).

Abordaje terapéutico

Dado que el manejo antibiótico de la NAC es empírico en la mayoría de los casos es orientado por la anamnesis del paciente basados en el grupo (I, II o III) de riesgo que se encuentre el individuo en las escalas de severidad y el contexto clínico en el que posiblemente se adquirió la infección (8).

En el primer grupo se aconseja el manejo con amoxicilina, 1g por vía oral cada 8h o Claritromicina, 500mg por vía oral, cada 12 h; otra opción es el uso de doxiciclina, 100 mg vía oral, cada 12 horas; si un individuo de este grupo presenta algún factor de riesgo lo aconsejable es agregar ácido clavulanico y Claritromicina en un mismo momento o en su defecto cefuroxima mas Claritromicina siendo administrado en un plazo mínimo de 7 días. En el caso del grupo II se poseen cuatro escenarios de importancia como:

- El paciente sin factores de riesgo y sin comorbilidades en el que se hospitaliza en sala general y se le administra penicilina cristalina, 2 millones de UI cada 4h con Claritromicina, 500mg Intravenosos cada 12h; si ello no funciona se aconseja manejar con ampicilina 3g Intravenosos cada 4h y Claritromicina, 500mg, cada 12h; llegado el caso el paciente se alérgico a las penicilinas el manejo se hará con una quinolona como levofloxacina, 500mg diarios por vía intravenosa (8).

- Algunos pacientes como los ancianos que broncoaspiran pueden poseer una infección por bacilos gram negativos en los que se recomienda un manejo de primera línea con ampicilina- sulbactam, 3g Intravenosos cada 6h, más Claritromicina 500mg cada 12h si este fármaco no resulta efectivo se recomienda el uso de cefuroxima 750mg intravenosos junto con más Claritromicina 500mg cada 12h, en los alérgicos a la penicilina se recomienda igual que el tópico anterior (4).
-
- Finalmente si nuestro paciente posee un factor de riesgo que nos permita inferir un neumococo penicilina resistente se pensara de primera línea la prescripción de ceftriaxona, 2g diarios, intravenosos mas Claritromicina 500mg cada 12h y como segunda línea el uso de cefuroxima 750mg intravenosos cada 6h mas Claritromicina 500mg cada 12h (1,4).

Para el grupo III se incluyen aquellos que tienen algún factor de riesgo para *Pseudomona aureginosa* y los que no la poseen .En el caso del primer grupo debe prescribirse como primera línea Piperacilina-tazobactam, 4,5g intravenosos cada 6h, más Claritromicina, 500 intravenosos cada 12h, más oseltamivir, 75mg cada 12 h (en caso de sospecha de coinfección por influenza, según las recomendaciones del Ministerio de Salud) y si es el segundo la prescripción debe incluir Ampicilina-sulbactam, 3g intravenosos cada 6h, más claritromicina, 500mg intravenosos cada 12h, más oseltamivir más vancomicina o linezolid (si el contexto clínico sugiere probable infección por *Staphylococcus* spp.,) la segunda línea en los dos tratamientos incluye el uso de cefepima para el primero y cefuroxima para el segundo (en las mismas dosis anteriormente escritas) en un plazo mínimo de 14 días (7,8,10).

Coadyuvando al manejo farmacológico o la antibioterapia se encuentra el soporte hemodinámico en el caso de NAC severas en las cuales se recomiendan cristaloides tales como solución salina al 0,9% y vasopresores como Noradrenalina en caso de shock; si el paciente presenta un cuadro agudo puede administrase inmunomodulación con IgG (8).

Finalmente terminado el manejo antibiótico y resuelto el cuadro se recomienda el control por consulta externa del proceso resolutivo con el fin de tratar de corregir los factores de riesgo modificables y disminuir los no modificables.

Nuevos aspectos en el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad

A pesar de existir recomendaciones claras en las guías de manejo publicadas por sociedades internacionales (ATS) y nacionales (ACIN); nuevos estudios han demostrado no encontrar un beneficio claro entre la monoterapia y el tratamiento combinado (14).

Douwe *et al*. En abril de 2015 publica un estudio en el que se tomaron 2283 pacientes con edad media de 74 años los cuales se subdividieron en tres grupos en lo que 656 de estos recibieron tratamiento con betalactamicos, 739 con betalactamico y Macrólido y el restante con Macrolidos, los resultados del estudios arrojaron que no hubo diferencia significativa en la mortalidad a 90 días entre el grupo solo tratado con betalactámicos o combinado con Macrólido (14).

Otro estudio hecho por la CDC permitió comparar el uso de ceftriaxona más levofloxacina vs este último como monoterapia en el paciente hospitalizado con diagnóstico de Neumonía adquirida en comunidad, los resultados demostraron que la tasa de mortalidad en los dos grupos fue similar y que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la curación clínica de los pacientes de los dos grupos (15).

Conclusiones

- Es probable que las nuevas guías próximas en publicarse

realicen modificaciones en la terapia basados en los argumentos previamente presentados trayendo en si un beneficio en el adecuado uso de recursos y tal vez en la disminución de la resistencia bacteriana.

- La NAC constituye una patología de gran impacto en la población adulta y que requiere de un conocimiento por el médico general con el fin de disminuir las tasas de comorbilidad

- A pesar de existir unos parámetros guía en el manejo de esta patología constituye un hecho fundamental la individualización de cada paciente basado en su cuadro clínico y en las patologías adyacentes que pueden traer en estos una serie de complicaciones

Agradecimientos

A la señorita Katherine Sáenz Rey por el diseño de la figura publicada en el presente artículo.

Referencias

1. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2).
2. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. Infectious disease clinics of North America. 2009;23(3).
3. Lim WS, Baudouin S V, George RC, Hill a T, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009 Oct [cited 2013 Aug 4];64 Suppl 3(Suppl III).
4. Asociación Colombiana de Infectología Recomendaciones para el diagnóstico , tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos Recommendations for diagnosis , treatment and prevention of community-acquired pneumonia in i. INFECTIO. 2013;17(Supl 1)..
5. Vila-CorcolesA. Ochoa-Gondar O. Rodriguez-Blanco T. Raga-Luria X. Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respiratory medicine. 2009 Feb;103(2).
6. Param- P, Carin A, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, Benumof JL, et al. Practice Guidelines for Management of the Difficult airway. American Society of Anesthesiologist. 2013;(2).
7. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. Archivos de bronco-neumología. 2010 Oct ;46(10).
8. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. The New England journal of medicine 2008 Feb 14;358(7).
9. Singh YD. Pathophysiology of community acquired pneumonia. The Journal of the Association of Physicians of India. 2012 Jan;60 Suppl(January).
10. Donowitz GR. Community-acquired pneumonia: 2012 history, mythology, and science. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 2013 Jan;124:283–93.
11. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. American family physician. 2011 Jun 1;83(11).
12. New THE, Journal E, Medicine OF. Current concepts community-acquired pneumonia. 1995;222:(1618–24).
13. Caballero A; Polania E; Gordillo Agentes etiologicos de la neumonia adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias de la clinica reina Sofia. Revista medica sanitas. 2010;13(2).
14. Douwe,F-; Cornellis,H; Werkloven, V; Leontine,J;Et al. Antibiotic treatment strategies for community- acquired pneumonia in adults. The NEJM. 2012;(14).
15. Torres A, Garau J, Arvis P, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study a randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2008; 46:(1499–1509).

REFLEXIÓN

EL DERECHO INTERNACIONAL HUMANITARIO EN LA MISIÓN MÉDICA

Laura Alejandra Roa [1], Beatriz Pescador Vargas[2]

"Los Convenios de Ginebra... continúan recordándonos; la obligación que todos tenemos: de cuidarnos mutuamente..." Nelson Mandela

Resumen

En el conflicto armado colombiano se han presentado violaciones que atentan contra la misión médica; dado que aún persiste la violación a los protocolos, tratados y normas del Derecho Internacional Humanitario (DIH), lo cual se evidencia cuando se llevan a cabo acciones contra: las actividades de atención y promoción de la salud permanentes o transitorias, enfermos, heridos, medios de transporte sanitarios, personal de salud, e instalaciones de salud, entre otros.

El objetivo de ésta reflexión es concientizar a través del conocimiento de los principios del DIH y la misión médica, el respeto y protección del personal sanitario, facilitando y garantizando de ésta forma el cumplimiento de su deber en forma ética.

Por otro lado, frente al entorno de este conflicto, el personal sanitario en Colombia, asume el papel de actores con un carácter neutral, responsables de la prestación de ayuda humanitaria, siguiendo los principios de la ética médica, enmarcados legalmente en el Código de Ética Médica establecido por la Ley 23 de 1981.

Palabras clave: Derecho Internacional Humanitario (DIH), Misión Médica, Convenios de Ginebra, Ética Médica.

THE HUMANITARY INTERNATIONAL LAW IN THE MEDICAL MISSION

Abstract

Abuse against medical mission has existed during Colombian war conflict like a violation of protocols, treatments and rules of International Humanitarian Laws still persists. This is showed when there are violent actions against professional, means of transport, buildings and persons performing care activities and healt promotion, permanent or temporary.

The purpose of this reflection is people take shortcoming though knowledge of principles of IHL, and medical mission, the respect and personal health protection, which makes easy and warranties the line of duty in an ethical manner.
Besides, health staff assume a neutral roll, they give humanitary help, and follow the principles of medical ethic, legally set by Medical Ethic Code, stablished by 23 law of 1981.

Keywords: Humanitary International Right, Medical Mission, Geneva Conventions, Medical Ethic.

[1] Estudiante. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
[2] MSc. Docente Biomédica. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
* Correspondencia; Laura Alejandra Roa Culma. lauraroac14@gmail.com. Transversal 3 N.49-00 Facultad de Medicina. Bogotá. D.C., Colombia.idad Militar Nueva Granada, Transversal 3ra. No 49-00. Bogotá, Colombia

Introducción

El DIH hace parte de los Convenios de Ginebra de 1949 y de sus Protocolos Adicionales de 1977 y en cuanto a la misión médica establecen que el personal sanitario será respetado y protegido, así como los hospitales, centros de salud, ambulancias y todo servicio de búsqueda, rescate, traslado y tratamiento de heridos y enfermos, o de prevención de enfermedades.

El Comentario 4679 del artículo 10 del Protocolo Adicional a los Convenios de Ginebra de 1949, establece el libre ejercicio y la realización de la actividad médica en un sentido amplio, protegiendo no sólo a los médicos, sino también a todas las personas que ejerzan profesionalmente esta actividad. También señala que la expresión "misión médica" se refiere a la actividad médica, es decir, a las tareas que el personal asistencial cumple de conformidad con sus obligaciones profesionales (1).

Las instituciones públicas y privadas que prestan servicios de salud en el territorio nacional, tienen la obligación de atender de manera inmediata las víctimas de hechos o situaciones de violencia, víctimas de eventos catastróficos, conflicto armado, disturbios internos o de hechos o situaciones de violencia, tensiones y otras calamidades, de conformidad con lo señalado en el artículo 19 de la Ley 418 de 1997, modificado por el artículo 10 de la Ley 782 de 2002, cuya vigencia fue prorrogada mediante las Leyes 1106 de 2006 y 1421 de 2010 (1).

Antecedentes históricos

En junio de 1859 en Italia, luego de las atroces consecuencias de la lucha en el campo de Solferino, el ciudadano Suizo Henry Dunant no escatimó esfuerzos en la búsqueda de los medios necesarios para proteger a las víctimas del conflicto y al personal encargado de asistirlos. Tras haber improvisado allí mismo, con los medios a su alcance, una acción de socorro, Dunant pensó en decir al mundo lo que había visto y publicó "Recuerdo de Solferino". Libro que conmovió a Europa. Cuatro ciudadanos se unieron a sus intereses: el General Dufour, el abogado Gustave Moynier, los doctores Appia y Maunoir, con quienes fundó en 1863 el "Comité Internacional de Socorro a los heridos", también conocido como "Comité de los cinco", que más tarde se convirtió en el Comité Internacional de la Cruz Roja (CICR) (2).

El Comité Internacional reconoció la necesidad de obtener un estatuto de neutralidad para los heridos víctimas de las hostilidades que ya no participan en los combates, así como para el personal encargado de asistirlos, con objeto de permitirles llevar a cabo la misión humanitaria.

Pero, para poder concretar una idea de tal importancia, era indispensable la colaboración de varios Gobiernos. Así los cinco fundadores de la Cruz Roja persuadieron al Gobierno suizo para que colaborara convocando a una Conferencia Diplomática, con el fin de deliberar acerca del texto de un tratado internacional inspirado en ésta idea.

La Conferencia Diplomática se reunió en Ginebra en agosto de 1864. Representantes de 12 Estados firmaron, allí, un breve tratado internacional de solamente 10 artículos, titulado "Convenio de Ginebra del 22 de Agosto de 1864 para el mejoramiento de la suerte de los militares heridos en los ejércitos en campaña".

La firma de éste primer "Convenio de Ginebra" fue un paso decisivo en la historia de la humanidad, pues con ella se inicia la andadura del derecho internacional humanitario para proteger a las víctimas de los conflictos armados y al personal encargado de prestarles asistencia.

La idea inicial de los fundadores de la Cruz Roja de promover la fundación de Sociedades Nacionales en los diversos países del mundo, se expandió rápidamente. Después de la Primera Guerra Mundial, Henry P. Davison, presidente del Comité de guerra de la Cruz Roja Americana, propuso formar una Federación de Sociedades Nacionales.

En la Conferencia Médica Internacional convocada por Davison nació la Liga de Sociedades de la Cruz Roja, rebautizada en octubre de 1983 como Liga de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja y convertida en noviembre de 1991 en la Federación Internacional de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja (IFRC).

El objetivo de la Federación fue socorrer y asistir sin distinción alguna desfavorable, a los militares y enfermos, sea cual fuere el campo al que pertenezcan; además de fortalecer y unir a las Sociedades de la Cruz Roja ya existentes para llevar a cabo actividades sanitarias. Se respetará al personal sanitario, el material y los establecimientos sanitarios, que serán identificados mediante un signo distintivo: la Cruz Roja es el emblema inicial del Movimiento.

La cruz roja, junto con la media luna roja y el cristal rojo sobre fondo blanco, son emblemas humanitarios reconocidos oficialmente por casi la totalidad de países del mundo y su uso está enmarcado en el Derecho Internacional Humanitario, por lo que deben ser respetados en toda circunstancia, para que se puedan desarrollar las labores humanitarias en los desastres y conflictos armados.

En un principio, fueron cinco las Sociedades fundadoras:

Gran Bretaña, Francia, Italia, Japón y los Estados Unidos, pero el número ha crecido con los años hasta alcanzar las 189 Sociedades Nacionales reconocidas actualmente (prácticamente una en cada país del mundo). Su primera misión consistió en ayudar a las víctimas del tifus y del hambre en Polonia. Hoy dirigen más de 80 operaciones de socorro al año (1,3).

Derecho Internacional Humanitario (DIH)

A partir de estos antecedentes surge el Derecho Internacional Humanitario (DIH), como el conjunto de normas que trata de limitar los efectos de los conflictos armados y el cual rige la conducta de los beligerantes durante la guerra y en sentido más amplio, incluye también los derechos y obligaciones de los neutrales (4,5).

Los principios fundamentales del Derecho Internacional Humanitario son aquellas directrices universales, reconocidas por las naciones civilizadas como obligatorias para los Estados, y que van más allá de un vínculo convencional. Las normas contenidas en los Convenios de Ginebra y sus Protocolos adicionales, inspiran esta particular rama del Derecho y determinan, limitan y encauzan el comportamiento a seguir en un conflicto armado para cumplir con las finalidades prescritas por el Derecho Internacional Humanitario (6).

De allí que su conocimiento, difusión y reflexión sean de trascendental importancia en las instituciones armadas, personal médico y población en general que directa o tangencialmente deben velar por la correcta aplicación de estos principios, otorgándole un marco de legalidad y humanidad a su participación en un conflicto armado (6).

El Derecho Internacional Humanitario (DIH) lleva inconscientemente a pensar en los derechos durante la guerra, que desde una perspectiva moralista se podría deducir un reconocimiento legal a la misma; a pesar de esto, ¿por qué hablar de legalidad durante una guerra, si en la Carta de las Naciones Unidas (1945) se prohíbe el uso de la fuerza en las relaciones internacionales? (7).

Sin embargo, es bastante obvio que los hechos violentos han acompañado al hombre a lo largo de su historia, desde épocas remotas, hasta los conflictos actuales, los cuales han cobrado muchas vidas. En la primera mitad del siglo XX ocurrieron 117 guerras, que causaron 42 millones de muertes; estos hechos revelan las consecuencias significativas en la población civil, y Misión Médica; lo cual ha conmovido a la comunidad internacional y ha llevado a la implementación de reglas con el objetivo "humanizar y evitar los efectos devastadores de la guerra" (8).

Partiendo de allí, en la Carta de las Naciones Unidas (1945), en su capítulo 7, se estipulan tres condiciones permisivas de la guerra, en cuanto le permita a los Estados conservar su derecho a defenderse en caso de ataques que amenacen su independencia o territorio; en casos de conflicto interno de Estado; y con el único objetivo de mantener o restablecer la paz y seguridad internacional (7).

La piedra angular del DIH está formada por los Convenios de Ginebra. En los siglos anteriores, se habían aplicado normas a la conducción de la guerra, pero esas normas estaban basadas en las costumbres y tradiciones, y eran locales o solamente transitorias. En el año 1864, ese estado de cosas cambió y se puso en marcha el proceso de construcción de un cuerpo jurídico que no ha dejado de evolucionar hasta el día de hoy.

Sin embargo se continúan cometiendo todo tipo de infracciones contra el DIH, incluyendo faltas contra la Misión Médica y generando obstáculos al llegar a aquellas zonas de difícil acceso por el conflicto, frustrando programas de prevención de enfermedades (jornadas de vacunación, control de vectores, manejo de excretas, desnutrición entre otros) y que en muchas ocasiones se limitan únicamente a ser parte de anécdotas de un diario médico que no son públicamente denunciadas, ya sea por desconocimiento de los derechos estipulados en el DIH, al temor a retaliaciones por denuncias, o simplemente, a la costumbre de un entorno violento en que se vive; que permiten que estos hechos lleguen a parecer normales (9,10).

Misión Médica

El Ministerio de Salud define la misión médica en Colombia como: "el conjunto conformado por el personal sanitario, bienes, instalaciones, instituciones, vehículos, equipos, materiales necesarios, personas participantes y acciones propias de la prestación de servicios de salud en situaciones o zonas de conflictos armados, desastres naturales y otras calamidades".

El personal sanitario tiene la obligación de garantizar la atención médica y humanitaria a todas las personas heridas y enfermas, sin distinción alguna de carácter desfavorable;

Tabla 1. *Infracciones contra la vida, la integridad y la infraestructura. Misión Médica. Manual de Misión Médica. 2013.*

Infracciones contra la vida y la integridad	***Infracciones contra la infraestructura***
Homicidio	Ataque contra medios de transporte sanitario
Desaparición forzada	Ataques contra unidades sanitarias
Lesiones personales	Utilización de los medios de transporte para actos hostiles al margen de sus tareas humanitarias
Amenazas	Utilización de los medios de las unidades sanitarias para actos hostiles al margen de sus tareas humanitarias
Desplazamiento forzado	
Secuestro y toma de rehenes	
Tortura	

pero desafortunadamente, los actos que implican infracciones contra la Misión Médica son cada vez más recurrentes y sus consecuencias más adversas, por lo cual resulta necesario que se conozcan con claridad los conceptos básicos y generales del ejercicio de la Misión Médica (11). La protección del personal sanitario constituye una necesidad fundamental en el marco de situaciones de conflicto armado y otras situaciones de violencia.

En el mundo, según la OMS, 35 personas mueren cada hora como consecuencia de los conflictos armados y en el siglo XX, perdieron la vida 191 millones de personas, la mayoría civiles; como consecuencia de los mismos. Así mismo, se calculan 12 millones de refugiados y 6 millones de desplazados en el mundo (12).

La consecuencia de un conflicto armado no es solamente la muerte en el campo de batalla. Existen otras consecuencias o formas de expresión de la violencia que afectan la salud, que muchas veces no son bien conocidas y que por lo mismo no se puede cuantificar su magnitud (12). En Colombia algunas estadísticas de mortalidad se asemejan a la de un país en desarrollo - enfermedad cardíaca isquémica y el cáncer - sin embargo, la causa de muerte más común sigue siendo la violencia (13).

Por ejemplo, la cuota de homicidios atribuibles al conflicto armado directamente ha ido subiendo en los últimos años y de hecho, se tiene claro que la población mayormente afectada en el conflicto es la civil, son las mujeres, niños y ancianos quienes más se ven perjudicados (12,14).

La violación o ataque a la misión médica ha ocurrido durante mucho tiempo. La vida del personal médico se encuentra en peligro (15), y los informes de dónde se pueden tener referencia datan de 1995. Apenas 20 años de los más de 60 con los que cuenta el conflicto. El Comité Internacional de la Cruz Roja fue quien presentó un primer informe procedente de diferentes instituciones públicas y privadas a través de un formulario que recoge información de tres años. Los datos fueron alarmantes por cuanto dejan al descubierto el impacto de la violencia socio-política en la prestación de los servicios de salud (12). Este peligroso estado de irrespeto por la labor que se realiza en pro de la salud de los civiles o heridos en las zonas difíciles va en contra hasta del mismo Derecho Internacional Humanitario (DIH) arrinconando al sector salud en un nivel con poco margen de acción y respaldo.

En una publicación realizada por el Comité Internacional de la Cruz Roja (CICR) en Colombia, ha aumentado de manera preocupante el número de infracciones contra el personal médico y las instalaciones sanitarias registrados en zonas de conflicto armado, las cuales no solo afecta el personal de salud sino también a la población residente, ya que disminuye o cesa la atención médica que reciben. Además se reportan amenazas contra el personal médico y robo de medicamentos (11,16).

Como consecuencia de la violencia generada, se acrecienta el fenómeno de desplazamiento de las poblaciones vulnerables y afectadas, esto hace que las condiciones básicas de saneamiento sean inadecuadas y surjan enfermedades comunes con la pobreza (principalmente diarrea y enfermedades respiratorias entre la población infantil) (17).

A pesar del conocimiento de las crecientes infracciones a la misión médica, el Estado debe tomar medidas tanto en tiempo de paz como en conflicto armado, con el fin de garantizar, de acuerdo con el DIH, la protección especial que se debe brindar a los organismos y/o personal encargado de la ayuda humanitaria. Bajo este contexto solo se cuenta con un mecanismo legal que brinda protección directa y es el Decreto 3289/ de 1982 (18).

Tabla 2. *Infracciones contra las actividades sanitarias. Misión Médica. Manual de Misión Médica. 2013.*

Infracciones contra las actividades sanitarias
Control o restricción del tránsito de medicamentos y/o equipos
Hurto de medicamentos y/o equipos
Restricción y/o prohibición de la oferta de servicios de salud
Forzar la atención en salud en condiciones inadecuadas
Irrespeto a las prioridades médicas
Obstaculización de la atención de heridos o enfermos

Convenios de Ginebra de 1949

Los convenios tienen lineamientos normativos relacionados con la protección a las personas víctimas del conflicto armado. El DIH se encuentra esencialmente contenido en los cuatro Convenios de Ginebra de 1949.

I *Convenio de Ginebra para aliviar la suerte que corren los heridos y los enfermos de las fuerzas armadas en campaña, del 12 de agosto de 1949.*

II *Convenio de Ginebra para aliviar la suerte que corren los heridos, los enfermos y los náufragos de las fuerzas armadas en el mar, del 12 de agosto de 1949.*

III *Convenio de Ginebra relativo al trato de los prisioneros de guerra.*

IV *Convenio de Ginebra relativo a la protección de personas civiles en tiempos de guerra y protocolos adicionales.*

En 1977 y 2005, se añadieron Protocolos a los Convenios de Ginebra: *Protocolo adicional I, Protocolo adicional II*

Con respecto a la Misión Médica, estos convenios y protocolos enfatizan en que:

Todos los heridos enfermos y náufragos serán respetados y protegidos en toda circunstancia. No se puede atentar contra su vida ni se les puede perjudicar de ninguna manera. Serán atendidos y tratados humanamente y recibirán, a la mayor brevedad posible, la asistencia médica que exija su estado. No se hará para con ellos ninguna distinción que no esté basada en los criterios médicos.

Ningún cadáver debe ser enterrado, incinerado o sumergido antes de haber sido debidamente identificado y sin que se haya comprobado la muerte, mediante un examen médico.

Debido al interés directo por heridos, náufragos y enfermos, también serán protegidas las unidades sanitarias, militares o civiles, que estén bajo el control de la autoridad competente. Se trata del personal, del material, de los establecimientos y de las instalaciones sanitarias las cuales se reconocen por llevar el signo de la cruz roja o de la media luna sobre el fondo blanco.

El personal sanitario está integrado por:

- Médicos, bacteriólogos, enfermeros, enfermeras, camilleros, entre otros; destinados permanente o temporalmente con la finalidad sanitaria (búsqueda, evacuación, transporte, diagnóstico, tratamiento de heridos, de enfermos y de náufragos), así como para la prevención de enfermedades.

- Personal de servicios generales, destinados permanente o temporalmente, a la administración o al funcionamiento de las unidades sanitarias.

En conflicto armado, los miembros del personal sanitario deben poder continuar ejerciendo su ministerio a favor de los heridos y de los enfermos. No se podrá obligar a que las personas realicen actos contrarios a las normas de la deontología médica, ni que se abstengan de realizar actos exigidos por tales normas.

Se entiende por unidades sanitarias, militares o civiles, todos los edificios o instalaciones fijas (hospitales y otras unidades similares, centros de transfusión de sangre, de medicina preventiva, de suministro, depósitos) o formaciones móviles (lazaretos y tiendas de campaña, instalaciones al aire libre) organizados con finalidad sanitaria. No podrán, en ningún caso ser atacados o dañados ni se podrá impedir su funcionamiento.

De la misma manera serán protegidos los transportes sanitarios por tierra, agua, o aire: ambulancias, camiones, barcos-hospitales, aeronaves sanitarias.

El material sanitario (camillas, aparatos e instrumentos médicos y quirúrgicos, medicamentos, apósitos, y demás) jamás será destruido y estará a disposición del personal sanitario.

El III Convenio de Ginebra enfatiza en que los prisioneros de guerra en toda circunstancia, tienen derecho a un trato humano, así como al respeto de su persona y de su dignidad. Las mujeres deben ser tratadas con todas las consideraciones debidas a su sexo.

Los prisioneros de guerra, tendrán derecho a elevar quejas y

solicitudes a los representantes de las potencias protectoras, los cuales, con los delegados del Comité Internacional de la Cruz roja, están autorizados a visitar sus campamentos y conversar con ellos. El texto del Convenio deberá estar expuesto en cada campamento de prisioneros de guerra, a fin de que en todo tiempo puedan informarse a cerca de sus derechos y deberes.

No sólo están prohibidos los ataques contra personas y contra bienes civiles, sino que deben tomarse todas las precauciones posibles, cuando se atacan objetivos militares o personal sanitario (19).

El artículo 85, numeral 2, del protocolo I adicional a los Convenios de Ginebra de 1949, identifica como infracción grave a las normas humanitarias, entre otros, los actos cometidos contra los heridos, enfermos o náufragos; contra personal sanitario o religioso, unidades o medios de transporte sanitarios. Las violaciones graves al DIH constituyen crímenes de guerra de acuerdo con el derecho consuetudinario aplicable tanto en conflictos armados internacionales, como en los no internacionales (20).

El IV Convenio de Ginebra hace referencia a las normas mínimas de protección que se aplican a las personas afectadas por un conflicto armado, sea cual fuere su nacionalidad y el territorio donde residan.

En ninguna circunstancia, podrán ser objeto de ataques los hospitales civiles que prestan asistencia a los heridos, a los enfermos, e inválidos; y deberán ser siempre respetados y protegidos por las partes en conflicto. Los hospitales civiles estarán señalizados, con el emblema previsto en el artículo 38 del Convenio de Ginebra del 12 de agosto de 1949, previa autorización del Gobierno Nacional.

Los Protocolos han ampliado el alcance del DIH y abarcan ámbitos específicos como las armas convencionales, las armas químicas y biológicas, las minas anti-personal, las armas láser, las municiones en racimo y la protección de los niños en los conflictos armados.

Consideraciones finales

La seguridad para el personal sanitario no sólo se traduce en responsabilidades personales, sino también en obligaciones de índole institucional, por lo cual, se recomienda incorporarlo en los planes hospitalarios para emergencias y en aquellas instituciones en las que el análisis de riesgo correspondiente lo identifique como necesario.

Las alternativas de contribución al aumento de la protección de la Misión Médica van desde actividades de difusión en el campo de las normas del DIH a diferentes públicos hasta desarrollos legislativos. Existen dos grandes posibilidades, que por tanto ameritan una reflexión más profunda: Una ley de protección a la Misión Médica; y la inclusión explícita de los derechos de la Misión Médica en los acuerdos de humanización del conflicto armado (21).

En el año 1994 se implementó un plan de acción liderado por el Programa Presidencial para los Derechos Humanos y el DIH que señaló la necesidad capacitar al personal de salud activo o en formación, a las organizaciones de la sociedad civil y a los trabajadores del sector de la misión médica para la atención en el conflicto armado (22).

Además de implementar estrategias en pro de la misión médica, con la respectiva difusión de normas contempladas en el DIH, entre el personal y autoridades sanitarias. También, es importante trabajar en aspectos que conlleven a la disminución de la amenaza y vulnerabilidad, a través de acciones que busquen dar a conocer y aplicar los mecanismos tendientes a la protección a la Misión Medica, así como los que garanticen la protección de los heridos y enfermos; fomentar el diseño de bancos de datos o informaciones estadísticas que permitan cuantificar la cantidad de infracciones en contra de la misión médica con el fin de evaluar y tomar medidas al respecto. Finalmente, es de suma importancia la formación de médicos con conocimiento y fundamentación en el análisis del DIH, que le permitan enfrentar situaciones de conflicto en el ejercicio de su profesión acorde a la realidad violenta de este país.

Por otro lado, de resaltar la misión de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (Unesco); la cual contribuye a la consolidación de la paz, la erradicación de la pobreza, el desarrollo sostenible y el diálogo intercultural mediante la educación, las ciencias, la cultura, la comunicación y la información (23).

La educación para la paz en Colombia debe centrarse en tres áreas primordiales, a saber: apoyo psicosocial, que genera las bases para un verdadero proceso de reparación y reconciliación; participación ciudadana, que instruya en la importancia de participar activamente en la formulación de las políticas públicas, y el tratamiento creativo de los conflictos, que permita transformarlos en oportunidades de desarrollo (24). Solo así se lograrán establecer las bases para una paz justa y duradera en el país.

Es fundamental que desde las aulas de las Universidades se reconozca la existencia del conflicto armado en Colombia y que se estudien y analicen las causas del mismo. Solo si se es consciente de la existencia de un problema y este se analiza desde su raíz, pero sin desconocer los procesos que marcan

su desarrollo, es probable vislumbrar algunas posibilidades de solución.

Ética en la asistencia de salud - DIH

Durante las emergencias, en especial en los conflictos armados, los trabajadores de la salud se ven obligados a reflexionar sobre numerosos y complejos dilemas que surgen en medio de situaciones angustiantes, y muchas veces sin los argumentos necesarios para resolverlos de manera adecuada, poniendo en evidencia las difíciles decisiones que debe tomar el personal de salud (25).

Para esto es importante tener en cuenta tanto las responsabilidades y derechos, que son jurídicamente vinculados a situaciones de conflicto. Las responsabilidades del personal de salud derivan de los derechos de heridos y enfermos durante conflictos armados, así como del deber profesional. Dichos deberes deben llevarlo a actuar de manera humana, eficaz e imparcial (26).

Por lo anterior, es necesario ubicarse en un contexto realista, ya que la asistencia de la salud es muy vulnerable en situaciones de conflicto armado y puede llevar a una inadecuada prestación del servicio. Ya sea por la falta de acceso de los heridos y enfermos a las instalaciones de asistencia; por edificios destruidos; falta de materiales o de personal calificado entre otros. De cualquier modo, aún en las condiciones más precarias, es primordial prestar asistencia de salud en forma eficaz (27).

Al final, una serie de obstáculos, ocasionados tanto por el conflicto armado, como por las deficiencias en el sistema de salud; hacen más inaccesibles los servicios de salud, quedándose gran parte de la población al margen de la atención médica.

La ética en la asistencia a la salud (Anexo 1) y los derechos humanos están estrechamente vinculados en la toma de decisiones, en el planteamiento de dilemas éticos y en el actuar en relación con las personas heridas o enfermos en conflictos armados u otras emergencias. Pueden tenerse en cuenta ciertos interrogantes en el momento previo al actuar (27):

- ¿Mis acciones son acordes a lo establecido por el DIH, los derechos humanos y el derecho interno?
- ¿Corro algún riesgo al actuar o al no actuar?
- ¿Qué es lo mejor para la sociedad o el grupo al que pertenece la persona herida o enferma?
- ¿Lo que tengo pensado hacer es lo mejor para la persona herida o enferma? ¿Tengo las competencias necesarias?

Los principios fundamentales del Derecho Internacional Humanitario confluyen simultáneamente en un verdadero entramado lógico jurídico que garantiza la eficiencia y eficacia del Derecho Internacional Humanitario y de la Protección Internacional a la Persona Humana.

Conflicto de Intereses

Ninguno, declarado por los autores.

ANEXO 1.

DERECHO INTERNACIONAL HUMANITARIO EN LA MISIÓN MÉDICA

Deberes de los médicos hacia los pacientes

EL MÉDICO DEBE	Recordar siempre la obligación de respetar la vida humana.
EL MÉDICO DEBE	Considerar lo mejor para el paciente cuando se presta atención médica.
EL MÉDICO DEBE	A sus pacientes toda su lealtad y todos los recursos científicos disponibles para ellos. Cuando un examen o tratamiento sobrepase su capacidad, el médico debe consultar o derivar a otro médico calificado en la materia.
EL MÉDICO DEBE	Respetar el derecho del paciente a la confidencialidad.
EL MÉDICO DEBE	Prestar atención de urgencia como deber humanitario, a menos que esté seguro que otros médicos pueden y quieren prestar dicha atención.
EL MÉDICO DEBE	En situaciones cuando represente a terceros, asegurarse que el paciente conozca cabalmente dicha situación.
EL MÉDICO NO DEBE	Tener relaciones sexuales con sus pacientes actuales, ni ninguna otra relación abusiva o de explotación.

Deberes de los médicos hacia los Colegas

EL MÉDICO DEBE	Comportarse hacia sus colegas como él desearía que ellos se comportasen con él.
EL MÉDICO NO DEBE	Dañar la relación médico-paciente de los colegas a fin de atraer pacientes.
EL MÉDICO DEBE	Cuando sea médicamente necesario, comunicarse con los colegas que atienden al mismo paciente. Esta comunicación debe respetar la confidencialidad del paciente y limitarse a la información necesaria (28-29).

Referencias

1. Ministerio de salud y protección social. Resolución número 004481 de 2012. Manual de Misión Médica. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/
2. Baccino-Astrada A. Seminario Regional de Derecho Internacional Humanitario. Colombia. Derechos y deberes del personal sanitario en los conflictos armados. 2012.
3. Delacoste P. Concepto, génesis y desarrollo del Derecho Internacional Humanitario. En: Conflicto armado y derecho humanitario, memorias del seminario/taller realizado en Bogotá, del 9 al 25 de mayo de 2006, Bogotá, Comité Internacional de la Cruz Roja, 2006.
4. Comité Internacional de la Cruz Roja. CICR. Revista Internacional de la Cruz Roja. 1997. Disponible en: https://www.icrc.org/spa/resources/documents.
5. Comité Internacional de la Cruz Roja. ¿Qué es el derecho internacional humanitario? Servicio de Asesoramiento en Derecho Internacional Humanitario. 2014.
6. López P. Principios fundamentales del Derecho Internacional Humanitario. Revismar. 2009. p.230-238.
7. Organización de las Naciones Unidas. Carta de las Naciones Unidas. 1945. Disponible en: http://www.un.org/es/ documents/charter/
8. Zamora C. Violación de los derechos de los menores de edad en un conflicto armado. Tesis de Licenciatura. Derecho con especialidad en Derecho Internacional. Departamento de Derecho, Escuela de Ciencias Sociales, Artes y Humanidades. Universidad de las Américas Puebla. 2014.
9. Alvarez A, Peña C. Infracciones contra la Misión Médica y Sanitaria en el marco del Conflicto armado interno colombiano. Dirección seccional de salud de Antioquia. Dirección de seguridad social en salud. 2013.
10. Gutiérrez E, García P, Garrigou P. Médicos sin Fronteras. Más vale llegar a tiempo. 2014. Disponible en: http://www.msf.es/
11. Comité Internacional de la Cruz Roja. Colombia: preocupante aumento de infracciones contra la misión médica. Resumen de actividades. 2014. Disponible en: https://www.icrc.org/spa/resources/documents.
12. Carrier L. La guerra para la población civil. Declaración de posición del CIE. Revista ANEC. 2014; Edición No. 84.
13. Kurtenbach S. Análisis del conflicto en Colombia. Editorial Gente Nueva. 2012.
14. Zuluaga J. Antecedentes y tendencias del desplazamiento forzoso en Colombia. Reporte La ayuda humanitaria de la comunidad europea en Colombia. II plan global de atención a desplazados. 2008;4-7.
15. Currea-Lugo V. Protección del sector salud en Colombia: Un paso para la humanización del conflicto armado. Revista Internacional de la Cruz Roja. 2014;844:1133-1166.
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Misión Médica. Manual de Misión Médica. 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/
16. Agencia de la ONU para los Refugiados. ACNUR. Médicos Sin Frontera. Altos de Cazucá. Hasta cuándo el olvido. 2015. Disponible en: www.acnur.org.
17. Ministerio de Educación Nacional. Decreto Número 3289 de 1982.Diario oficial 36149 Disponible en: http://www. mineducacion.gov.co/1621/articles-103535_archivo_pdf.
18. Comité Internacional de la Cruz Roja. Convenios de Ginebra de 1949 y de sus Protocolos adicionales de 2012.
19. Henckaerts J, Doswald L. El derecho internacional humanitario consuetudinario. Volumen I: Normas. Comité Internacional de la Cruz Roja. 2007. Disponible en: https://www.icrc.org/spa/assets/files/other/icrc_003_pcustom.pdf
20. De Currea V. Comité Internacional de la Cruz Roja. Derecho Internacional Humanitario y sector salud: El caso colombiano. Bogotá. 2013.
21. Ministerio de Educación Nacional y la Defensoría del Pueblo. Plan nacional de Educación en Derechos Humanos. Vicepresidencia de la República. 2009.
22. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. UNESCO. www.unesco.org. 2014.
23. Castañeda R. Desarrollo de habilidades para la construcción de la paz, Bogotá, Programa por la Paz. Compañía de Jesús, 2013.
24. Nathanson V. Medical ethics in peacetime and wartime: the case for a better understanding. International Review of the Red Cross. 2013;95(889):189–213.
25. Comité Internacional de la Cruz Roja. Asistencia de salud en peligro. Responsabilidades del personal de salud que trabaja en conflictos armados y otras emergencias. 2013.
26. Castro C. Reflexiones sobre principios y dilemas éticos y políticos en el acompañamiento a víctimas

de violencia política en Colombia. Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador. 2009.

27. CICR 2015. Comité Internacional de la Cruz Roja. Derecho Internacional Humanitario. Respuestas a sus Preguntas. Disponible en: www.cicr.org

28. Código Internacional de Ética Médica. AMM: Adoptado por la 3a Asamblea General de la AMM Londres, Inglaterra, octubre 1949 y enmendado por la 22a Asamblea Médica Mundial Sydney, Australia, agosto 1968 y la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983 y la Asamblea General de la AMM, Pilanesberg, Sudáfrica, octubre 2006.

29. World Medical Association. Declaración De Helsinki De La Asociación Medica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.

PACIENTE IMAGINARIO

Omar Javier Calixto, MD.

Paciente masculino, 34 años de edad, soltero, natural y procedente de Villeta, actualmente capataz de finca arrocera.

Enfermedad actual

Paciente quien refiere cuadro de aproximadamente ocho días de evolución consistente en fiebre cuantificada en 39,3°C-39,8°C sin un patrón especifico con pobre respuesta a antipiréticos, asociado a importante cefalea holencefálica tipo peso de intensidad 8/10 en la escala visual análoga y náuseas ocasionales, malestar general, mialgias, y artralgias, razón por la cual consulta.

Antecedentes

Patológicos: niega Farmacológicos: Acetaminofén 500 mg cada 12 horas desde hace dos días e Ibuprofeno 400 mg cada 8 horas hace un día.

Quirúrgicos: apendicetomía hace 9 años. Traumáticos: niega.

Tóxicos: ingesta de alcohol ocasional (en el mes 2 episodios) hasta la embriaguez en los últimos 3 años, niega consumo de cigarrillo o drogas ilícitas.

Familiares: padre con diagnóstico de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, madre con diagnóstico de fibromialgia.

Revisión por sistemas

Refiere aparición de lesiones inicialmente tipo mácula y pápula que en los últimos tres días tienen aspecto petequial en extremidades, en principio comprometiendo muñecas y tobillos con posterior presencia en tronco. Diuresis presente sin cambios macroscópicos, deposiciones sin cambios de consideración en hábito intestinal, niega otra sintomatología.

Examen físico

Paciente ansioso, en regular estado general. Frecuencia cardiaca: 124 latidos/minuto, frecuencia respiratoria: 28 respiraciones/minuto, tensión arterial: 105/60 mmHg, temperatura: 39,0˚C, saturación ambiente: 73%. Peso 75 Kg, talla: 182 cm. Cabeza y cuello: normocéfalo mucosa: oral seca, no se observan lesiones, no adenopatías cervicales, no soplos carotideos no tirajes supraclaviculares. Tórax: simétrico expansible sin matidez a la percusión, ruidos cardiacos rítmicos taquicardicos sin soplos, ruidos respiratorios presentes sin agregados ambos campos pulmonares. Abdomen: ruidos intestinales presentes, no doloroso a la palpación no se identifican organomegalias o masas, no signos de irritación peritoneal, timpánico a la percusión. Extremidades: eutróficas con presencia de lesiones tipo maculo-papular y petequiales que no desaparecen ante la digitopresión de distribución uniforme en miembros inferiores y superiores que comprometen palmas y plantas, y lesiones de similar característica en menor cantidad en tronco y dorso. Genitourinario: sin alteraciones morfológicas. Neurológico alerta, orientado en tiempo lugar y persona, funciones mentales superiores conservadas, no signos de focalización, no signos meníngeos, no déficit motor o sensitivo.

Evolución

Se considera inicialmente un síndrome febril tropical dada la procedencia del paciente con primera opción diagnostica un cuadro de dengue sin signos de alarma y se inicia manejo sintomático y se solicita Elisa IgM y antígeno NS1 para virus del Dengue. Paciente persiste con sintomatología pese al manejo, desarrolla estertores en ambas bases pulmonares y desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) por lo que se inicia soporte con ventilación mecánica no invasiva y se considera traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI).

Paraclínicos

Hemograma: Eritrocitos 5,4 millones/mm^3. Hemoglobina 16,2 g/dL. Hematocrito 47%. VCM 89 fL. HCM 27 pg. Leucocitos 17.890 células/mm^3. Neutrófilos 14.482 células/mm^3. Linfocitos 2.788 células/mm^3. Plaquetas 70.000 células/mm^3.

Proteina C reactiva (PCR): 10,2 mg/dL. Procalcitonina 1,2 ng/mL. Creatinina 0.8 mg/dL, Nitrogeno ureico en suero (BUN): 22 mg/dL. Aspartato aminotransferasa (AST): 68 U/mL. Alanino aminotrasnferasa (ALT): 59 U/mL. Creatinfosfoquinasa (CPK): 35 U/mL. Hemocultivos (numero 3) negativos a las 48 horas de incubación.

Radiografía de tórax: presencia de infiltrados de ocupación alveolar de predominio parahiliar y bilateral en bases pulmonares, no imágenes con tendencia a la consolidación,

ángulos costodiafragmáticos y cardiodiafragmáticos conservados, silueta cardiaca de aspecto normal, tejidos blandos y óseos sin alteraciones.

Se plantea posibilidad de etiología bacteriana y se solicita interconsulta con el servicio de infectología. Es valorado por el servicio de infectología quienes consideran posibilidad diagnostica de Leptospirosis vs Rickettsiosis, esta última, pese a que no se evidencia escara de inoculación, especialmente por el antecedente laboral. Resultado de Elisa IgM y antígeno NS1 negativos para Dengue. Se solicitan prueba de aglutinación microscópica (MAT) para *Leptospira* y prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para inmunoglobulina G (IgG) contra *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas. Adicionalmente se inicia terapia antibiótica con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica. Continua estancia en UCI y en las siguientes 24 horas presenta disminución en frecuencia y duración de episodios febriles con mejoría de los requerimientos de soporte ventilatorio. El paciente presenta evolución estable es trasladado a pisos y posteriormente dado de alta. Al momento del egreso se reciben los resultados de MAT para leptospira negativo e IFI IgG para Rickettsias del grupo de las fiebres manchadas positivo 1/64 diluciones. Se toma una segunda muestra pareada la cual es negativa para *Leptospira* y positiva 1/1024 para *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, confirmando el diagnóstico de Rickettsiosis.

Analice el caso presentado y responda las siguientes preguntas:

1. ¿Con los datos suministrados en el caso clínico qué otros diagnósticos diferenciales se pudieron considerar inicialmente?

2. Además de Leptospirosis y Rickettsiosis ¿qué otros diagnósticos diferenciales bacterianos se encuentran involucrados en el síndrome febril tropical?

3. Usualmente en algunas Rickettsiosis se ha descrito la presencia de "escara de inoculación" como hallazgo patognomónico al examen físico. ¿Por qué no fue encontrado dicho hallazgo en el paciente referido?

4. ¿Cuál sería otra opción terapéutica para Rickettsiosis adicional a doxiciclina?

ENTORNO

HIPERCETOSIS E HIPOCETOSIS EN LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Alfredo Uribe Ardila, Ph.D.

Introducción

Las necesidades energéticas celulares y por ende de tejidos y sistemas, implican el uso de diferentes recursos moleculares. Carbohidratos, lípidos y proteínas constituyen dichas fuentes y siguen diversos procesos catabólicos donde en la mayoría de los casos se termina en un intermediario metabólico común que es el acetil-CoA (1).

El Acetil-CoA, constituye en términos metabólicos un precursor común, dado que es el punto de encuentro de diversas fuentes alimenticias, prácticamente todas las biomoléculas con capacidad de aportar energía llegan a este entronque del metabolismo, lo que lo convierte en un compuesto estratégico en situaciones de ingesta o ayuno, más relevante aun, cuando en situaciones de mayor demanda energética es el lugar de partida de la cetogénesis (2,3).

La producción de cuerpos cetónicos o cetogénesis, es un proceso fisiológico mediante el cual los pequeños excesos de Acetil-CoA que no ingresan al ciclo de Krebs son convertidos a tres intermediarios metabólicos conocidos como β-hidroxibutirato, Acetoacetato y Acetona, metabolitos de gran importancia, dado que permiten a los tejidos periféricos una alternativa energética en los periodos de ayuno (2,3).

El enfoque entonces es considerar a los cuerpos cetónicos como una vía alterna para la generación de energía[1], sin embargo en determinadas circunstancias se considera una "ruta de rebosamiento", dado que su máxima expresión se da bajo un marcado acumulo del Acetil-CoA, cuyas fuentes metabólicas proceden fundamentalmente de β-oxidación de los ácidos grasos, principalmente en el escenario mitocondrial de células Hepáticas (Figura 1) (4,5).

Importancia metabólica de la cetogénesis

Para resolver este cuestionamiento, se debe recordar que todo el microambiente celular está sometido a periodos de ingesta y ayuno donde mensajeros hormonales–Insulina y Glucagón fundamentalmente–comandan las reservas energéticas, esto trae como consecuencia que se mantenga un fino equilibrio metabólico y que sean diversas fuentes las que suplan las necesidades corporales de ATP (4,5).

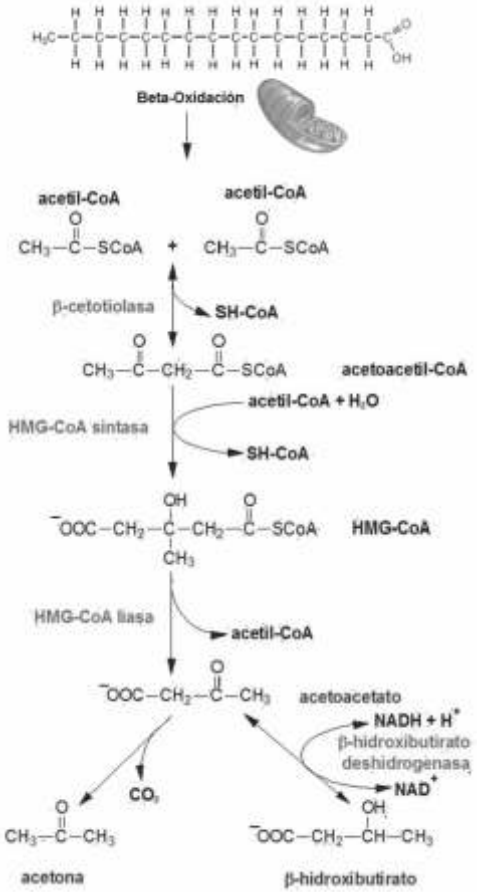


Figura 1. *Cetogénesis La imagen muestra la procedencia metabólica de los cuerpos cetónicos y las enzimas implicadas, exceptuando la acetona que se forma por descarboxilación espontanea del acetoacetato. Modificado de http://es.sott.net/article.*

[1] La excepción a la regla es la acetona, el punto final del metabolismo de los cuerpos cetónicos que no puede ser metabolizada para producir energía y es excretada en la orina o por exhalación pulmonar.

Una de las moléculas que clásicamente muestran una relación directa a los procesos cetogénicos son los ácidos grasos, cuyas reservas potenciales se encuentran en el tejido adiposo. En condiciones de ayuno y bajo el estímulo del glucagón estos son liberados y captados a nivel mitocondrial para los procesos de β- oxidación, un mecanismo que puede llevar al fenómeno de rebosamiento ya descrito, que en ultimas provee a toda la economía de una fuente alternativa de energía- cuerpos cetónicos-, particularmente en situaciones donde los niveles de glucosa sanguínea son insuficientes para suplir las necesidades de todos los tejidos, convirtiéndose estos, en combustibles metabólicos importantes para cerebro, corazón, músculo esquelético y riñón (Figura 2) (4,5).

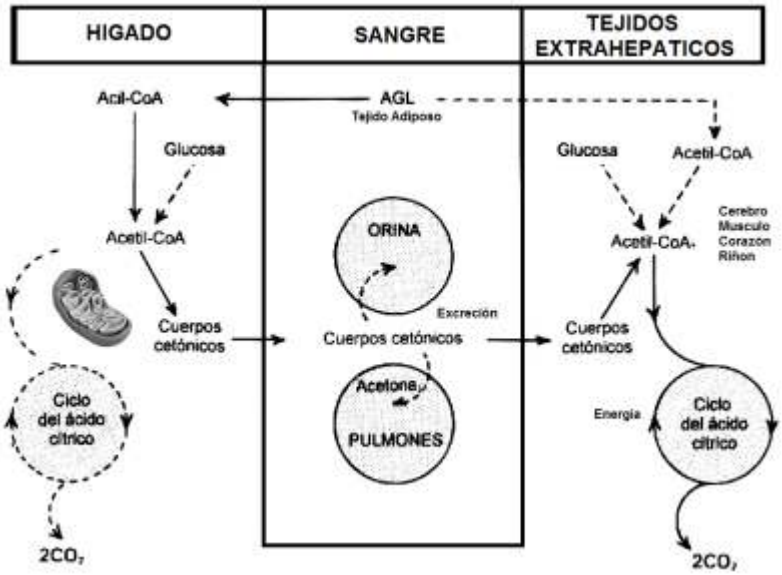


Figura 2. *Formación, uso y excreción de los cuerpos cetónicos. El esquema muestra una imagen global de la cetogénesis y su relación con los tejidos de mayor demanda energética. (Imagen tomada y modificada de Bioquímica de Harper, 16a Edición. Editorial Manual Moderno. Por Murray RK, Mayes PA, Granner DK.(2005) Pág. 271*

Cetogénesis y Patología

En condiciones fisiológicas la cetogénesis es en sí misma un mecanismo ahorrador de glucosa, que adicionalmente provee al sistema – especialmente a nivel neonatal – de un recurso energético vital para largos periodos de ayuno, sobre todo en situaciones de estrés metabólico tales como fiebre, infecciones, ejercicio prolongado, entre otros (6-8).

¿Pero cuándo se convierten los niveles de cuerpos cetónicos en una señal patológica?

La respuesta a este interrogante adquiere una gran complejidad dado, que la hipocetosis o la hipercetosis, implican una gran variedad de alteraciones metabólicas a tal punto, que se deben relacionar con los valores sanguíneos de glucosa para poder realizar una aproximación diagnostica. El punto de partida es entonces recordar, que la presencia de cuerpos cetónicos, implica que la demanda energética es mayor a lo que los carbohidratos pueden aportar y por otro lado, que la vía metabólica que los produce -β-Oxidación- está operando correctamente (9).

¿Qué implica entonces, valores elevados de cuerpos cetónicos?

En condiciones fisiológicas, este hallazgo significa que el sistema corporal lleva un tiempo prolongado de ayuno o un ejercicio extenuante. Sin embargo, una marcada hipercetosis que no se relacionan a estas condiciones anteriores, habitualmente nos lleva a pesar en un desbalance metabólico importante, que puede incluir entre otros, dietas con aportes muy reducidos de carbohidratos, procesos diarreicos agudos, Hipoglicemia cetósica infantil, diabetes mellitus, déficit de glucocorticoides o de hormona del crecimiento, intoxicación más comúnmente por alcohol y Errores Innatos del Metabolismo (Figura 3) (9-11).

¿Y un estado hipocetósico marcado?

El enfoque en este caso debe orientarse necesariamente a determinar si en forma concomitante el fenómeno se acompaña de una marcada reducción en los valores de glicemia, lo que necesariamente sugiere descartar en primera instancia situaciones de hiperinsulinismo, para poder abordar desordenes en el metabolismo de la β-Oxidación de ácidos grasos o en la propia cetogénesis (Figura 3) (9-11).

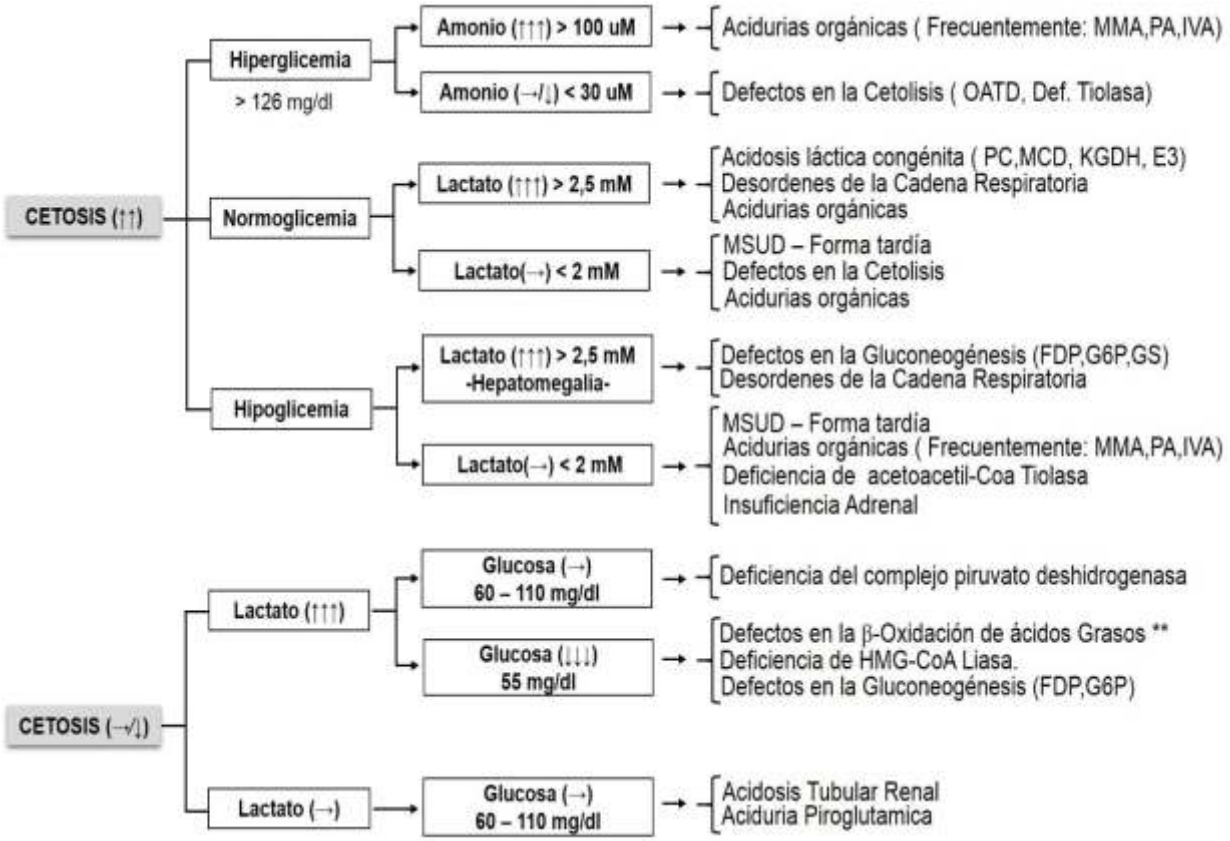


Figura 3. *Hipercetosis e Hipocetosis orientadas a desordenes Hereditarios del Metabolismo. El diagrama describe los desórdenes del metabolismo mayormente relacionados a marcadas alteraciones en los valores sanguíneos de cuerpos cetónicos, centrados en las concentraciones de β-Hidroxibutirato y acetoacetato.*

MMA: Aciduria Metilmalonica, PA: Aciduria Propionica, IVA: Aciduria Isovalerica, OATD: Deficiencia de Oxoacido-CoA Tiolasa, PC: Deficiencia de Piruvato Carboxilasa, MCD: Deficiencia Múltiple de Carboxilasas, KGDH: Deficiencia de Cetoglutarato Deshidrogenasa, E3: Deficiencia de Lipoamida Oxidoreductasa, MSUD: Enfermedad de orina en Jarabe de Arce (Cetonuria de Cadena Ramificada), FDP: Deficiencia de Fructosa Difosfatasa, G6P: Deficiencia de la Glucosa-6-Fosfatasa, GS: Deficiencia de Glucógeno Sintasa, PDH: Deficiencia en el Complejo Piruvato deshidrogenasa.

Convenciones: (→ = Normal, ↓↓↓= Bajo, ↑↑↑= Alto). *** Típicamente los defectos de la β-Oxidación cursan con una Hipoglicemia Hipocetosica. Modificado de Scriver et al., "The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill, (1995); Pág. 340.*

Hipercetosis e Hipocetosis, dos eventos que encierran la posibilidad de un Error Innato del Metabolismo. ¿Cómo enfocar entonces las sospechas a alteraciones enzimáticas heredadas, descartando otros desordenes más frecuentes o evidenciando una situación fisiológica temporal?

Para resolver esta disyuntiva diagnóstica se debe partir de una premisa esencial, la edad del paciente. El hallazgo de Hipercetosis en población neonatal es una condición de baja frecuencia, lo que obliga necesariamente a pensar en una alteración metabólica. Sin embargo, este mismo hallazgo en otros grupos etarios (Población pediátrica y Adulta) orienta inicialmente a situaciones clínicas diferentes a errores innatos del metabolismo tales como diabetes, estrés metabólico, infecciones, diarreas e intoxicaciones entre otros (9-12).

El estado hipocetósico, debe estar ligado a la valoración de glicemia fundamentalmente y debe ser una señal de alarma en todo paciente donde se presente en forma conexa con hipoglicemia marcada, en cuyo caso, habiendo descartado Hiperinsulinismo congénito, se debe rápidamente orientar los estudios a defectos en la β-oxidación de ácidos grasos, que son, dentro de los errores innatos del metabolismo, un importante causal de muerte súbita (9-12).

Conclusiones

Los cuerpos cetónicos cumplen un papel fundamental como un recurso energético muy versátil para el sistema, pero igualmente, al estar involucrados en sus procesos de síntesis y degradación diversas estrategias metabólicas, se convierten en biosensores muy sensibles para sospechar una alteración en el manejo de los recursos energéticos.

Sin lugar a dudas, es posible que una cetosis aislada, no lleve a pensar en un desorden clásico del metabolismo como primera opción diagnostica, pero este hallazgo unido a la alteración de marcadores como ácido láctico, amonio y glicemia, puede ofrecer un diagnóstico temprano de estos desordenes hereditarios, lo que mejora notablemente, el pronóstico de estos pacientes (9-12).

La hipocetosis, se convierte en un evento aún más difícil de evidenciar, pero lo que sí es absolutamente claro, es que un estado hipoglicemico que no muestra respuesta cetogénica, debe estudiarse como una urgencia pediátrica, dado que una vez se ha descartado un posible hiperinsulinismo congénito, los defectos de la β-oxidación son la opción diagnostica a verificar, esto en razón, a que la muerte súbita e inexplicable en estos pacientes, suele ser la primera y única manifestación clínica (9-12).

Referencias

1. Mckee T. & Mckee J. Bioquímica, Las bases Moleculares de la Vida. 4ª Edición. Mcgraw-Hill Interamericana. Cap.12. 2014. p. 283.
2. Lozano J., Galindo J., Garcia-Borron J., Martínez-Liarte J., Peñafiel R., Solano F. Bioquímica y Biología Molecular Para Ciencias de La Salud. 3ª Edición. Mcgraw-Hill Interamericana. Cap. 15. 2005. p. 260.
3. Mathews C, van Holde K., Ahern K. Bioquímica 3ª Edición. Pearson Educación S.A. Cap. 18. 2002. p. 727.
4. Murray RK, Mayes PA, Granner DK. Bioquímica de Harper 16a Edición. Editorial Manual Moderno. Cap.24. 2005. p. 270.
5. Peretó J., Sendra R., Pamblanco M., Baño C. Fundamentos de Bioquímica. Editorial Universitat de València. Cap.15. 2007. p. 289.
6. Cohn, R., Roth, K., "Metabolic Disease A Guide To Early Recognition". W.B. Saunders Company, Canada. 1983. p. 152 -157
7. Sanjurjo P. y Aldamiz-Echevarria L., M. Módulos: Curso de formación en enfermedades Raras Metabólicas. Sociedad Española de errores innatos del Metabolismo; 2009.
8. Morris AA. Cerebral ketone body metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2005;28(2):109-21.
9. Scriver, C., Beaudet, A., Sly, W., Valle, D., "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", Seventh Edition, Ed. McGraw-Hill. 1995; p. 340
10. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. Semin Neonatol. 2002;7: 315.
11. Ogier de Baulny H, Superti-Furga A. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and ketone body metabolism. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard JV, Clarke JTR (eds) Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg. 2006; p. 147-70.
12. Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarrıa L, Ojembarrena E, AquinoL. Enfermedades congenitas del metabolismo: generalidades, grupos clınicos y algoritmos diagnosticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, Editores. Diagnostico y tratamiento de las enfermedades metabolicas hereditarias. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 63–98.

PREMIO NOBEL

GPS INTERNO

Laura Alejandra Roa Culma , Biol.

¿Cómo el cerebro crea un mapa del espacio que nos rodea y cómo podemos navegar en nuestro camino a través de un entorno complejo?; existen un tipo de células especiales que constituyen un sistema de posicionamiento en el cerebro que permiten orientarnos en el espacio (1). Descubrimiento realizado por John O'Keefe, del Colegio Universitario de Londres y al matrimonio May-Britt y Edvard Moser, de la Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología; y ganadores del premio nobel en Fisiología o Medicina 2014 (2).

Desde 1971 John O'Keefe, actual director de Sainsbury Wellcome Centre for Neural Circuits and Behaviour, profesor en el Instituto de Neurociencia Cognitiva de la University College de Londres; descubrió el primer componente del sistema de posicionamiento: "las células de lugar" (*place cells*), las cuales se activan de forma específica en un sitio del hipocampo cuando la rata se encuentra en un lugar determinado (3,4). Una zona del cerebro llamada corteza entorrinal, área ubicada en el lóbulo temporal medial, es la encargada de la conexión de una red generalizada para la memoria y la navegación, por ser la principal puerta de entrada de las aferencias del hipocampo. De esta manera el sistema corteza entorrinal-hipocampo desempeñan un papel importante en las memorias espaciales, incluyendo la formación de la memoria, su consolidación y optimización durante el sueño (5).

El neurofisiólogo observó que las ratas con daño en el hipocampo presentaban hiperactividad ante entornos novedosos; perseverantes y resistentes a dejar las tareas que han aprendido, sin prestar atención a los cambios drásticos en su entorno, y por otro lado, pobres en tareas espaciales como laberintos; atribuyendo esta conducta a la pérdida del sistema neural que proporciona al animal la información cognitiva y espacial del plano de su entorno (5). De esta manera, "las células de lugar" pueden formar una especie de mapa del sitio donde se encuentren, donde la memoria de un entorno puede almacenarse como una combinación específica de las actividades de dichas células en el hipocampo (3).

La mayoría de las otras clases de neuronas cuya función ha sido bastante estudiada años atrás, generan respuestas a estímulos específicos, mientras que el mecanismo de acción de las "células de lugar" no está relacionado con las señales sensoriales individuales o de algún comportamiento en particular, sino de una interrelación en términos de ubicación y rumbo, dicho de otra forma, la relación física entre el animal y su medio ambiente en todo su conjunto (6). Lo cual brinda una brinda una idea concreta de cómo se representa la información abstracta sobre el mundo que nos rodea y la manera cómo se utiliza esta información en el aprendizaje y la consolidación de la memoria (5).

Por otro lado, Edvard I. Moser y May-Britt Moser, pareja de matrimonio y grupo de investigación, él director del Instituto Kavli de Neurociencia de Sistemas y ella directora del Centro de Computación Neural, ambos en Trondheim (Noruega); en el 2005 descubrieron otro tipo de células nerviosas: las "células de malla" (grid cells), neuronas en las capas II y III de la corteza entorrinal medial (MEC) (7,8). La activación de este tipo de neuronas representa la posición, orientación y desplazamiento relativo en el entorno. Estos avances científicos llevan al esclarecimiento de que el mapa cognitivo no es continuo, sino que por el contrario parece discreto, formando una especie de malla o red con puntos de interés bien separados cuya organización en el cerebro va de acuerdo a una regla matemática precisa, similar a vértices de una triangulación en el espacio. Estas células mantienen inconscientemente un seguimiento de dónde estamos, como transitamos entre habitaciones o paseamos por una calle (9,10).

Recientemente, investigaciones con técnicas de imagen cerebral y estudios realizados en pacientes sometidos a neurocirugía, han brindado pruebas de la existencia de células de lugar y rejilla también en los seres humanos, en los cuales el sistema de red está plenamente establecido alrededor de la tercera o cuarta semana después del nacimiento, planteándose con esto que los seres humanos, así como las ratas, nacen con un sentido de orientación en el espacio, muy primitivo y que este se desarrolla en sus cerebros a medida que se adaptan al mundo (10).

Fuera de la codificación neuronal del entorno, estas células y su red de cuadrícula cobran importancia en la comprensión de adquisición y pérdida de la memoria; ya que la corteza entorrinal es la principal estructura del el cerebro en afectarse por la enfermedad de Alzheimer, con lo que a menudo los pacientes pierden la capacidad de reconocer su entorno. De acuerdo con la hipótesis de los Mosers, las células de la corteza entorrinal pueden tener propiedades

especiales que permiten que la enfermedad se desarrolle de una manera temprana, sin embargo es tema actual de investigación y con lo que se pretende ayudar en la comprensión del mecanismo que sustenta la pérdida de la memoria espacial habitual en esta enfermedad (9).

Referencias

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2014. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. [Acceso 10 de junio 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/
2. Investigación y Ciencia. Fundación Nobel. Nobel de fisiología o medicina 2014. [Internet] Noticias premios nobel; 2014 [Acceso 10 de junio de 2015] Disponible en: http://www.investigacionyciencia.es/noticias/nobel-de-fisiologa-o-medicina-2014-12482
3. UCL Institute of Cognitive Neuroscience. Professor John O'Keefe wins Nobel Prize for Physiology or Medicine. [Internet] UCL News; 2014 [Acceso 10 de junio de 2015] Disponible en: https://www.ucl.ac.uk/news/news-articles/1014/061014-john-okeefe
4. John O´Keefe – Facts. Nobelprize.org. [Acceso 10 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/okeefe-facts.html
5. O´Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Research. 1971:(34);171–175.
6. Kiehn O, Forssberg H. Scientific Background. The Brain's Navigational Place and Grid Cell System. [Internet] Karolinska Institutet [Acceso 10 de junio de 2015] Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/advanced-medicineprize2014.pdf
7. May-Britt Moser- Facts. Nobelprize.org. [Acceso 10 de Junio de 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/may-britt-moser-facts.html
8. Edvard I. Moser. Nobelprize.org. [Acceso 10 de Junio de 2015]. Disponible en: http:// www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/edvard-moser-facts.html
9. Abbott A. Brains of Norway. Nature. 2014(514);154-157.
10. Fyhn M, Molden S, Witter P, Moser E, Moser M. Spatial representation in the entorhinal cortex. Science. 2004: (305);1258-1264.

RESPUESTAS PACIENTE IMAGINARIO

Omar Javier Calixto, MD.

1. Dengue, Chikungunya, Malaria, Hepatitis A, Fiebre Amarilla, Sifilis secundaria.

2. Fiebre tifoidea, Anaplasmosis, Erhlichiosis.

3. Dada la descripción del cuadro clínico en cuanto a su evolución, distribución del exantema, procedencia del paciente, respuesta favorable al tratamiento con doxiciclina y resultados serológicos diagnósticos, es muy probable que se trate de una infección por Rickettsia rickettsii, donde el hallazgo de la escara de inoculación es excepcional o ausente. Por el contrario, infecciones relacionadas con especies como R. parkeri (presente en las américas) si se asocian de forma importante a la presencia de escara de inoculación y el cuadro clínico relacionado suele ser de evolución benigna, incluso sin tratamiento antibiótico dirigido.

4. Claritromicina, Azitromicina o Cloranfenicol.

EL SIGNIFICADO DE LA BATA BLANCA

Hebert James Bernal Castro
XI Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina

La ceremonia de imposicón de batas blancas es un evento que tradicionalmente se lleva a cabo con los estudiantes de VI semestre de la Facultad de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada.

Históricamente, el uso de la bata blanca ha estado íntimamente ligado al ejercicio de la medicina, existen datos de hace 3500 años cuando los egipcios daban especial significado a la ropa blanca en particular a la bata blanca, convirtiéndola en una prenda distintiva de los estudiantes que ingresaban a la casa de vida (antigua escuela de la civilización egipcia) y en 1993 en la Universidad de Columbia en Nueva York, se instituyó la ceremonia de imposición de batas blancas para los estudiantes de medicina que recién iniciaban sus estudios.

Ésta ceremonia basada en el significado del color blanco como símbolo de valores trascendentales de la vida, como son: la pureza, la compasión, la humildad, la prudencia y la bondad, tiene como objetivo fomentar dichos valores, sobre los cuales todo estudiante de medicina de la Universidad Militar Nueva Granada debe fundamentarse y aplicar posteriormente a su práctica profesional.

En este contexto, la bata blanca representa un médico honesto, disciplinado, juicioso, capaz de enfrentar los problemas de la salud humana, con profunda sensibilidad por el dolor y la vida del enfermo, con la sabiduría del Ser Supremo para tomar decisiones acertadas y humildad ante los impaces del diario vivir o incluso la muerte.

Es así como la bata blanca es muy importante y se ha convertido en un elemento tradicional que impacta positivamente en la apariencia del médico durante la comunicación con el paciente y que además de constituir una barrera de protección, es un signo de apoyo ante el dolor que imprime un amplio sentido de confianza, fe y esperanza; asegurándole que su padecimiento va a ser tratado con todo el rigor científico que amerite, sin olvidar la condición humana.

El currículo de la Facultad de Medicina ha querido promover los valores éticos, morales y humanistas en los estudiantes de medicina a través un acto protocolario como lo es la Ceremonia de imposición de la bata blanca, como un suceso simbólico de transición que enmarca el paso de los estudiantes del ciclo de ciencias básicas al profesional en el área clínica, exhortándolos hacia el cumplimiento de las obligaciones para con Dios, los colegas, la familia, la Universidad y la sociedad. Finalmente, dicha ceremonia pretende que el estudiante asuma el compromiso académico y ético en su formación profesional.

TROPA DE SONRISAS DE LA UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Jorge Luciano Villán Gaona - X Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina
Zuli Adriana Carrero Gutiérrez - V Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina

La enfermedad y el estar hospitalizado son factores que causan gran estrés tanto para los pacientes como para sus familiares. Ante esto surgen estrategias, terapias psicológicas, terapias corporales, espirituales, nutricionales, que mejoran la calidad de vida hospitalaria. Dentro de estas estrategias nace una nueva corriente, que funciona como una alternativa costo-efectiva y complementaria al tratamiento médico ya instaurado, la Terapia de la Risa, tema poco estudiado que requiere ser analizado más a fondo con innovadoras metodologías de cambio. A continuación se presenta la experiencia del grupo "Tropa de Sonrisas de la Universidad Militar Nueva Granada – Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud" y se invita a los amantes en la investigación a estudiar este tema.

La experiencia en Bogotá, es liderada por la Fundación Doctora Clown quienes iniciaron su recorrido en 1993. Incentivados por esto, desde hace pocos años comenzó a tomar fuerza el grupo clown del programa de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. Dicho grupo surge por la iniciativa de dos estudiantes, Juan David Cano Sierra y Jorge Luciano Villán Gaona, quienes desde el 2012 se dirigían al HMC a cantar a los niños hospitalizados, posteriormente se dan cuenta de los beneficios de éste gran proyecto social y surge la idea de crear un grupo Clown. Reúnen a más de 30 estudiantes quienes se interesan por esta labor social y empiezan a trabajar en el tema clown, mediante foros, exposiciones, talleres con clowns invitados, docentes de circo y de artes escénicas; enamorándose cada vez más del tema, con el paso de las semanas y motivados por robar sonrisas de los pacientes; nace junto a un docente de artes escénicas TROPA DE SONRISAS, estableciéndose como grupo institucional en junio del 2015.

La Universidad Militar Nueva Granada, dentro de su programa de formación, da instructivos militares a los estudiantes de Medicina, en paralelo con sus clases curriculares. Siendo ajustado el tiempo, los estudiantes deciden tomar sus clases de Clown una vez a la semana, con el fin de prepararse para mostrarse en escena ante sus pacientes cada 15 días, principalmente a pacientes pediátricos oncológicos del Hospital Militar Central.

Estos estudiantes de medicina de diferentes semestres, quienes día a día conocen y viven la complejidad de la enfermedad de los pacientes hospitalizados, dejan sus batas blancas, su papel de doctores, sus fonendos y demás equipos médicos, para convertirse en Payasos de la Risa. El objetivo principal es mejorar la calidad de vida, ofreciendo una terapia complementaria a la instaurada, permitiendo tratar de una forma más integra a los pacientes y aportando todos los beneficios que la literatura describe sobre la Terapia de la Risa.

Dentro de las clases dirigidas por el docente de artes escénicas, buscando siempre el clown interior, se dan elementos de actuación, concientización, origami, malabares, magia, canto, juegos lúdicos entre otras cosas. Adicionalmente leen y comparten entre ellos el conocimiento científico encontrados en las bases de datos sobre este tema. Para así reunir conocimiento clownesco y desarrollar mejor la terapia de la risa.

El grupo está abierto a todas las personas que quieran unirse a esta labor social, siempre y cuando se cumplan las normas que exige la Universidad. Por lo general la Tropa, como la llaman cariñosamente, se reúne dos horas cada viernes todas las semanas. Y para empezar a ir a escena ante los pacientes del HMC, los nuevos integrantes deberán asistir a tres clases de forma consecutiva y los antiguos a dos, para dar el aval de todas las personas que irán a cautivar esas sonrisas de los pacientes, familiares y personal de la salud.

La organización de la visita inicia el día lunes donde el líder crea un mini grupo (entre nueve y doce miembros, mitad de los más antiguos y mitad de los nuevos miembros) donde se habla de los detalles (temática, vestuario, canciones, utensilios, obsequios, etc.) para el gran día. Al llegar el día viernes, se reúnen en un salón de la facultad, donde empiezan a transformarse desde su interior clown hasta sus hermosos atuendos coloridos y llamativos que llevan con gran alegría; a partir de éste momento empieza la aventura clownesca. Al realizar esta transformación salen formados (haciendo alusión al toque militar), empiezan a cantar y a robar sonrisas a todas las personas con las que tropiezan en el camino, recargándolos de energía.

Al llegar al piso de nuestros pacientes, hablan con el personal de la salud, tanto médicos como enfermeros, alegrando más sus días y preguntando sobre los pacientes (patologías, edad, si están inmunocomprometidos, dieta y

cuidados especiales que se deberán tener). Afortunadamente al tener una formación en medicina, todos conocen las normas de bioseguridad, las cuales son requisitos de cumplir para empezar a interactuar con el paciente.

Se podría dividir la visita en tres partes y la finalidad será lograr crear empatía para hacer la terapia clown:

1) Inicio: Los clowns piden permiso al paciente y familiares para ingresar al cuarto. Desde un Comienzo es de gran importancia llegar con toda la energía para generar un buen impacto, se ingresa al cuarto con coreografías, cantando o en forma de espías, etc. El tiempo de duración de esta actividad es 1 minuto.

2) Desarrollo: Es el punto clave de la terapia clown, donde se se tienen en cuenta múltiples factores que influirán, como por ejemplo, edad, patología, número de personas en el cuarto, personalidad del paciente, entre otros. Es importante tener diferentes estrategias para lograr la confianza del niño y acompañantes, aplicando todo lo aprendido en las clases, recordando que la terapia clown no es solo hacer reír, sino también es compañía, es un nuevo lazo de amistad que se está creando, en un tiempo aproximado de 30 minutos.

3) Fin: los clowns se despiden, dejando no solo obsequios, sino un corazón alegre, además de mensajes y consejos para reflexionar y mejorar los lazos familiares.

Tropa de Sonrisas crece cada vez más y el objetivo es poder realizar la terapia de la risa en diferentes hospitales, centros geriátricos, entre otros lugares, así como ya se ha realizado en el Hospital de Fusagasuga y en el Hogar de Cristo (Centro Geriátrico).

Figura 1. *Foto de algunos de los Miembros de Tropa de Sonrisas de la UMNG*

EVENTOS ACADÉMICOS

Gineth Alejandra Mendieta, III Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina
William Yesid Jiménez Albarracín, III Semestre, Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina

A continuación se muestra una breve lista de algunos de los eventos académicos que se realizaran a finales del 2015 y en el 2016 a nivel nacional, entre los cuales algunos pueden ser de su interés:

Actividades académicas a nivel nacional a finales del 2015	
VIII Congreso Nacional y III Internacional de Innovaciones en Psicología y Salud Mental	
	Lugar: UPTC Facultad de ciencias de la salud - Tunja - Colombia **Fecha:** Octubre 7, 2015 - Octubre 9, 2015 **Contacto:** +578-7405626 - UPTC - Facultad de ciencias de la salud **Pagina web:** http://www.uptc.edu.co/eventos/2015/cf/cipsm/inf_general/index.html#
15° Congreso Internacional de Colegio Nacional de Bacteriología	
	Lugar: Centro de convenciones - Cartagena - Colombia **Fecha:** Octubre 9, 2015 - Octubre 12, 2016 **Contacto:** +571-2886084 - Colegio Nacional de Bacteriología Colombia **Pagina web:** http://www.cnbcolombia.org/
XI Congreso Latinoamericano de Inmunología y X Congreso Colombiano de Alergia, Asma e Inmunología	
	Lugar: Plaza mayor de convenciones - Medellín - Colombia **Fecha:** Octubre 13, 2015 - Octubre 16, 2015 **Contacto:** +574-5122060 – Inmunocolombia **Pagina web:** http://www.inmunocolombia2015.com/congreso

Actividades académicas a nivel nacional año 2016	
XXVI Congreso Colombiano de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	
	Lugar: Pereira – Colombia **Fecha:** Marzo 10, 2016 - Marzo 12, 2016 **Contacto:** +571-5230012 - Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. **Pagina web:** http://scc.org.co/
XXVII Congreso Nacional de Neurocirugía	
	Lugar: Medellín – Colombia **Fecha:** Marzo 31, 2016 - Abril 2, 2016 **Contacto:** +571-6100090 - Asociación Colombiana de Neurocirugía. **Pagina web:** http://www.acncx.org/
61º Congreso Nacional SCCOT	
	Lugar: Medellín – Colombia **Fecha:** Abril 27, 2016 - Abril 30, 2016 **Contacto:** +571-6257445 - Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología **Pagina web:** http://www.sccot.org.co/
36 Congreso Colombiano de Medicina del Trabajo y Salud Ocupacional	
	Lugar: Cartagena – Colombia **Fecha:** Mayo 18, 2016 - Mayo 20, 2016 **Contacto:** +571-6220120 - Sociedad Colombiana de Medicina del trabajo **Pagina web:** http://medicinadeltrabajo.org/
VII Congreso Latinoamericano de Psicología de la Salud - ALAPSA	
	Lugar: Pontificia Universidad Javeriana - Cali - Colombia **Fecha:** Mayo 23, 2016 - Mayo 27, 2016 **Contacto:** +572-3218200 - Pontificia Universidad Javeriana - Cali **Pagina web:** http://www.javerianacali.edu.co/congreso-alapsa-2016
V Simposio Internacional de Actualización en Pediatría 2016	
	Lugar: Hotel las Américas - Cartagena - Colombia **Fecha:** Julio 7, 2016 - Julio 9, 2016 **Contacto:** +571-6495352 - Sociedad Colombiana de Pediatría. **Pagina web:** http://scp.com.co/
XXXVIII Congreso Nacional de Otorrinolaringología	
	Lugar: Hotel intercontinental - Medellín - Colombia **Fecha:** Agosto 18, 2016 - Agosto 21, 2016 **Contacto:** +571-6194809 - Asociación Colombiana de Otorrinolaringología. **Pagina web:** http://www.acorl.org.co/
28 Congreso Nacional de Medicina Física y Rehabilitación	
	Lugar: Centro de eventos y exposiciones - Bucaramanga - Colombia **Fecha:** Octubre 13, 2016 - Octubre 16, 2016

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 ASESORÍA DE LA DR. (DRA), y quien se compromete a realizar las revisiones sugeridas por los evaluadores en un término máx. de 5 días hábiles.**

_____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

_____
Nombre
Número de Celular

_____
Nombre
Número de Celular

_____
Nombre
Número de Celular

_____
Nombre
Número de Celular

_____
Nombre
Número de Celular