

ISSN 0121-7372 (Repert.med.cir.)

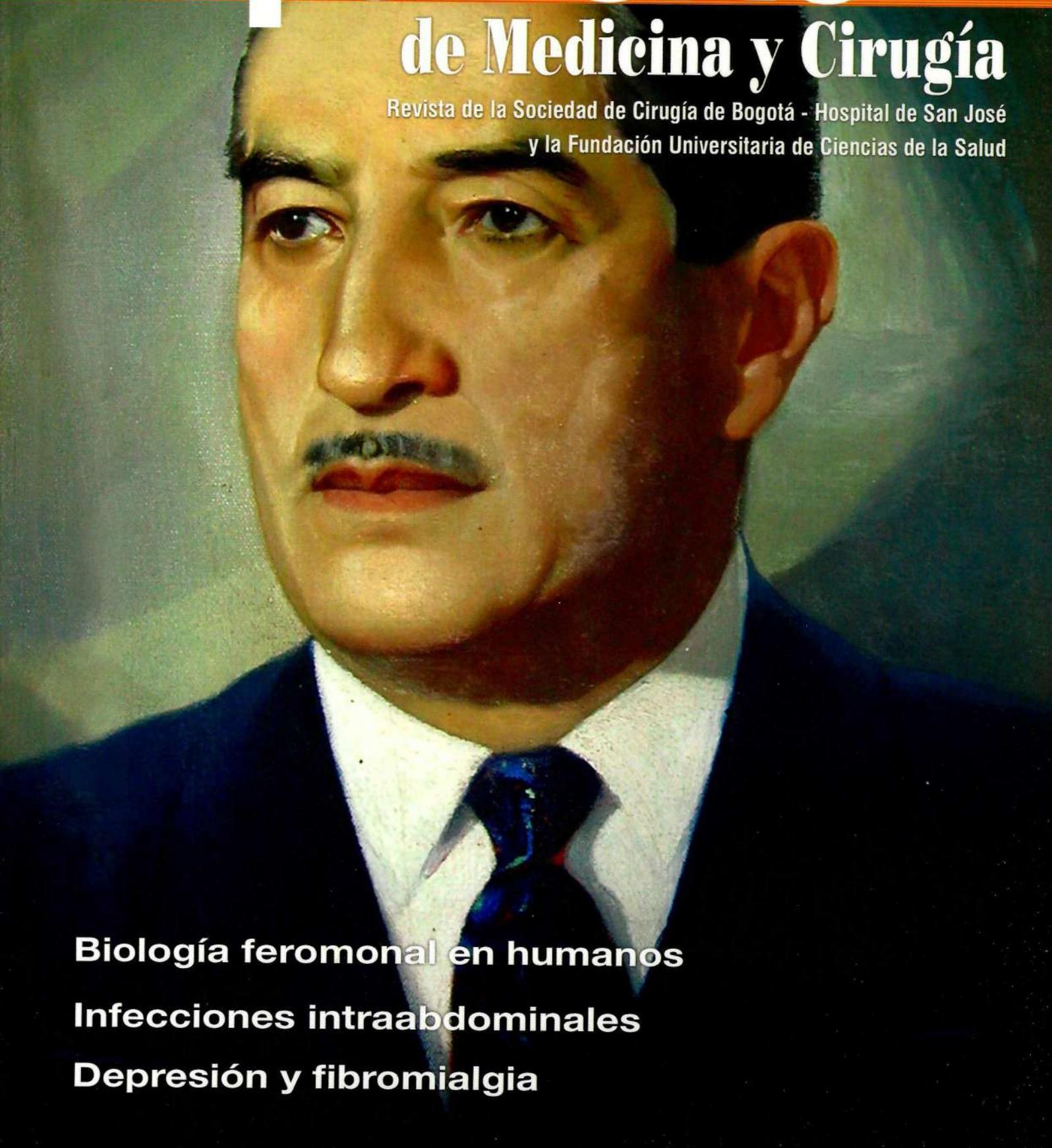
Volumen 17 No. 2 • 2008

Repertorio



de Medicina y Cirugía

Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José
y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud



Biología feromonal en humanos

Infecciones intraabdominales

Depresión y fibromialgia

DIEZ AÑOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA FUCS

Jorge Gómez Cusnir MD*

Marzo 28 de 2008

Saludos invitados: señor Ministro de la Protección Social, Dr. Diego Palacio Betancourt, Dra. Blanca Elvira Cajigas de Acosta Viceministra de la Protección Social, Dr. Gabriel Burgos Mantilla Viceministro de Educación, Dr. Ricardo Rozo Uribe Director Ejecutivo de Ascofame, distinguidos miembros del Consejo Superior de la FUCS, señor Rector doctor Roberto Jaramillo Uricoechea, señores Vicerrectores doctores Darío Cadena Rey, Esteban Diazgranados y Luis Carlos Taborda, Dr. Sergio Parra Duarte decano de la Facultad de Medicina, demás directivos de la FUCS, miembros de la comunidad universitaria, distinguidos miembros de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José y de la junta directiva, señor Vicepresidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá Dr. Luis Alberto Blanco, Dr. Carlos Humberto Pérez director del HSJ, distinguidos miembros del consejo de gobierno y de la junta directiva del Hospital Infantil Universitario de San José, Dra. Laima Didziulis directora y demás directivos del Hospital Infantil, queridos y muy distinguidos colegas jefes de departamentos y servicios de nuestros dos hospitales, queridos invitados especiales, decanos de las distintas facultades de medicina y directivos de las instituciones que hoy nos acompañan, docentes, egresados de la primera promoción de la facultad de medicina, estudiantes, señoras y señores, amigos todos.

Buenos días, quiero agradecer de manera especial su presencia y compañía en la celebración de esta

efemérides de enorme trascendencia para la historia de nuestra institución de educación superior, la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Con profunda emoción quiero dirigir unas palabras al selecto grupo de amigos asistentes a esta ceremonia con motivo de la celebración de los primeros diez años de exitosa existencia de nuestra facultad de medicina, muy joven en la cronología histórica de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, de quién ha recibido el legado de más de un siglo de experiencia en la enseñanza de la medicina y las ciencias afines, como ha sido desde sus inicios el propósito fundamental de nuestra sociedad y sus fundadores, así como la de tantos maestros y eminentes profesionales, figuras inolvidables de la historia médica de nuestro país, colegas y amigos, muchos de los cuales hoy no nos acompañan, pero que recordamos con cariño y admiración, pues nos mostraron el camino y dejaron su impronta indeleble en un sinnúmero de profesionales que tuvieron el privilegio de formarse en esta casa del saber.

Con el paso del tiempo todos ellos han escrito las páginas más importantes de la historia médica colombiana, ocupando cargos muy importantes a lo largo y ancho de la geografía patria, como multiplicadores y exponentes de la escuela del Hospital de San José. Los alumnos de las más importantes facultades de medicina en su época tuvieron la oportunidad de hacer sus prácticas en esta Alma Mater, como la Universidad Nacional estrechamente ligada a la actividad académica desde los inicios de nuestro hospital y después en 1.946 mediante convenio con la naciente facultad de medicina de la Universidad Javeriana se desarrollaron programas de pre y post-

* Presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá – Hospital de San José y del Consejo Superior de La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

grado, que culminó a finales de 1.964 para dar paso al convenio entre la Sociedad de Cirugía de Bogotá con la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario que por espacio de 35 años formó sus estudiantes, dando como resultado de esta alianza más de 1.700 egresados y profesionales ilustres que han dado renombre a las dos instituciones, muchos de los cuales ocupan los cargos directivos de las instituciones que hoy conforman el grupo empresarial de San José.

Al retirarse paulatinamente el Colegio Mayor del Rosario del Hospital de San José y por acuerdo entre las partes, la Sociedad de Cirugía y el Hospital de San José continúan desarrollando los programas de postgrado medicoquirúrgicos y dada la obligación que impuso la ley 100 de 1.993 y el decreto 1795 del 4 de octubre de 1.996 del ministerio de educación nacional para poder desarrollar programas de postgrado, los mismos se debían desarrollar en instituciones que tuvieran el pregrado, se hizo necesario fundar nuestra propia facultad de medicina y llenar así un viejo anhelo de nuestros fundadores.

La asamblea de la Sociedad de Cirugía de Bogotá en diciembre de 1.996 autorizó a su presidente el Dr. Darío Cadena, para iniciar los trámites con el fin de crear la nueva facultad de medicina, que tendría como sede el Hospital de San José. A su vez el Dr. Cadena comisionó al rector de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Dr. Eduardo Palacios, para iniciar los trámites ante el ICFES para obtener la aprobación de esta nueva unidad académica. La documentación para tal fin fue radicada en marzo de 1.997 y finalmente el 16 de diciembre de 1.997 el secretario general del ICFES comunicó a la presidencia de la Sociedad de Cirugía el registro del programa en forma oficial.

Se nombró como primer Decano al Dr. Roberto Jaramillo Uricoechea, nuestro actual rector, quién para ese entonces se desempeñaba como decano de postgrados e ingresó como primer secretario académico el Dr. Sergio Parra Duarte, actual decano de la facultad, y ocupaba el cargo como pri-



De izquierda a derecha aparecen los doctores Edgar Muñoz, jefe del Depto. Quirúrgico, Hospital de San José, Jorge Gómez, Presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Luis Carlos Taborda, Vicerrector académico de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Roberto Jaramillo, Rector de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Blanca Elvira Cajigas de Acosta, Viceministra de Salud y Bienestar del Ministerio de la Protección Social, Diego Palacio Betancourt, Ministro de la Protección Social, Gabriel Burgos Mantilla, Viceministro de Educación Superior del Ministerio de Educación Nacional y Darío Cadena, Vicerrector de Planeación y Proyectos Especiales de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

mer vicerrector académico de la FUCS, el doctor Francisco Javier Barreto. El primer grupo de 40 estudiantes ingresó el 5 de marzo de 1.998 y hace ya cuatro años tuvo el honor de dirigirme a ellos en la ceremonia de grado de la primera promoción de los egresados que hoy nos acompañan.

Quiero hacer especial reconocimiento al Dr. Darío Cadena Rey nuestro actual vicerrector de proyectos especiales, para ese entonces presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, actual miembro del Consejo Superior de la FUCS y de la junta directiva del Hospital de San José, pues gracias a sus buenos oficios, a su liderazgo y gestión en compañía de su vicepresidente Dr. Luis Carlos Taborda, nuestro actual vicerrector académico y el Dr. Eduardo Palacios en ese momento rector de la FUCS, se consolidó la idea de fundar la facultad de medicina, conformó el equipo inicial de trabajo académico y administrativo que bajo su dirección y tutela se convirtió en la unidad académica que hoy celebra su primera década

de existencia. Para ellos quiero pedir un caluroso aplauso de felicitación y reconocimiento perenne de todos nosotros y de nuestras instituciones.

Quiero referirme ahora brevemente, pero con el sentimiento de aprecio y amistad que siempre compartí con él y su familia a la persona que sin duda alguna dejó una impronta muy personal e inolvidable en todos los que tuvimos la fortuna de compartir con él, en nuestros hospitales, en la facultad de medicina, en nuestra institución de educación superior, en los alumnos y en los egresados. Nuestro muy querido y recordado Alfonso Tribín Ferro quien ocupó la decanatura de la facultad de medicina en diciembre de 1.999 y posteriormente la vicerrectoría académica de la Fundación Universitaria en el año 2.000 hasta su prematura y dolorosa partida el año pasado. En su memoria y reconocimiento solicito a ustedes un minuto de silencio.

Desde los inicios de la Facultad de Medicina, la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José no ha escatimado esfuerzo alguno para dotarla con un excelente grupo de docentes, un talento humano de las más altas condiciones profesionales y éticas del cual nos sentimos enormemente orgullosos, con una infraestructura física adecuada, con modernas tecnologías de apoyo pedagógico en aulas de clase, laboratorios y centros de práctica clínica hospitalaria.

He tenido el señalado honor de ocupar la presidencia de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José y del Consejo Superior de la FUCS desde hace ocho años y en este tiempo se ha podido adelantar un trabajo en equipo para la reestructuración administrativa, financiera, académica y la generación de un modelo de gestión empresarial moderno, que ha permitido el desarrollo y crecimiento sostenido de nuestras instituciones, hasta convertirse en un verdadero grupo empresarial, con ventajas competitivas claras y un posicionamiento asistencial y docente que en épocas anteriores no hubiéramos podido imaginar.

En este proceso de cambio ha sido un pilar fundamental, la gestión adelantada por la facultad de me-

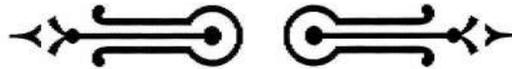
dicina bajo la dirección y liderazgo del Dr. Sergio Parra Duarte decano de la facultad y todo su equipo de colaboradores. La facultad ha sido un verdadero impulsor y motor en el crecimiento de actividades de educación continuada, nuevos programas de postgrado, hoy ya contamos con 34 programas medicoquirúrgicos, todos con registro calificado y se han venido fortaleciendo todos y cada uno de los convenios docencia-servicio que garantizan la calidad de los mismos y soportados por la infraestructura hospitalaria del Hospital de San José, a la cual se ha sumado el Hospital Infantil Universitario de San José, hoy ya remodelado y en operación en un 90% de sus más de 30.000 metros cuadrados de área construida, con cerca de 200 camas y un 95% de ocupación, una facturación mensual que ya supera los 2.600 millones de pesos y que esperamos inaugurar oficialmente en el próximo mes de mayo cuando se den al servicio las 83 camas del segundo piso y dos nuevas salas de cirugía.

El nuevo hospital infantil, antiguo Lorencita Villegas de Santos, fue adquirido por la Fundación Universitaria en diciembre de 2.005 con el propósito fundamental de garantizar los campos de práctica para sus estudiantes de las distintas facultades y permitir un crecimiento en los programas de postgrado de medicina y enfermería. Simultáneamente se han desarrollado nuevas instalaciones e infraestructura académica y administrativa para la FUCS en el lote del Hospital Infantil y se han desarrollado instalaciones deportivas y de bienestar para la comunidad universitaria en la sede de la calle 175 en donde contamos con un lote de 25.000 metros cuadrados para los desarrollos futuros de la universidad. El Consejo Superior de nuestra institución educativa ha acompañado en estos diez años de actividades de la facultad de medicina los procesos de obtención de registro calificado de los programas de pre y postgrado de medicina y como culminación de toda esta gestión esperamos obtener la acreditación de alta calidad para nuestra facultad, cuyo documento de autoevaluación ya ha sido entregado a las entidades correspondientes.

Hemos alcanzado muchos logros y objetivos realmente en muy poco tiempo y ello se debe al compromiso y dedicación de toda la comunidad educativa, a todo el equipo de la facultad de medicina mis más sinceras felicitaciones por esta celebración y el agradecimiento perenne de todo el grupo empresarial y en especial el de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José para quién la facultad de medicina ha sido un

especial apoyo en su proceso de modernización, actualización y desarrollo institucional. Esta efemérides siempre tendrá un lugar de privilegio en la historia de nuestras instituciones y motivo de orgullo para el grupo empresarial de San José y todo su equipo y talento humano A todos ellos dedicamos los logros y la celebración que hoy nos congrega.

Muchas gracias.



DIEZ AÑOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Sergio A. Parra D. MD*

Quiero a aprovechar la celebración de estos primeros diez años de nuestra facultad para compartir con ustedes algunos de los logros alcanzados en este corto y fructífero período. Logros que son el resultado del trabajo mancomunado de docentes, estudiantes, administrativos y directivos.

La gesta se inicia en diciembre de 1996 cuando la asamblea de la Sociedad de Cirugía de Bogotá autoriza a los doctores Darío Cadena y Luis Carlos Taborda, presidente y vicepresidente de esa época para realizar los tramites en pos de la obtención del registro del programa de medicina. A su vez el doctor Cadena comisionó a los doctores Eduardo Palacios, rector, Javier Francisco Barreto, vicerrector y Roberto Jaramillo, jefe de postgrados (todos ellos ilustres fundadores) para que desarrollaran esta labor y es así como en marzo de 1997 entregaron al ICFES la documentación necesaria para este fin. Se recibe visita de pares en septiembre de 1997 y el 16 de diciembre del mismo año obtenemos el registro del programa. La facultad inicia labores académicas con 43 alumnos el 5 de marzo de 1998 (algunos de los cuales nos acompañan hoy).

Empeñados desde el inicio en la excelencia académica se trabajó sin descanso para la obtención del registro calificado del programa bajo el liderazgo de nuestro querido y nunca olvidado maestro el doctor Alfonso Tribin Ferro. Registro que obtuvimos el 4 de agosto de 2003. En 2004 la asociación Colombiana de Facultades de Medicina nos acogió en su Consejo de Decanos y desde entonces nuestra facultad ha estado apoyada por la experiencia y oportunidades que esta asociación nos brinda (gracias Ascofame).



El Dr. Sergio A. Parra D. decano de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, aparece acompañado por el Dr. Jorge Gómez, Presidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, durante la celebración de los diez años de la facultad.

Hasta la fecha hemos entregado nueve promociones de excelentes médicos, como lo reconoce la comunidad nacional e internacional, ya unos de ellos con título de postgrado (obtenidos la mayoría también en nuestra facultad). Completamos los doce períodos académicos en el segundo semestre de 2003 y hasta la fecha la población estudiantil se ha incrementado en un 23%. De la misma forma, con el nacimiento de la facultad los programas de postgrado han pasado de 22 en 1998 a 34 en la época actual, con el consecuente aumento de la población de residentes, haciéndonos más sólidos en nuestra fortaleza, las especializaciones medico quirúrgicas.

Quiero aquí hacer un reconocimiento especial a nuestro presidente del Consejo Superior y de la Sociedad

* Decano de la facultad de medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. Colombia.

de Cirugía el Dr. Jorge Gómez, que con su gestión desde el año 2000, le ha dado a la universidad y al programa una estructura académico administrativa de primera línea, que nos ha permitido llegar a donde estamos hoy. Es así como bajo su indeclinable y algunas veces soñador empeño, se logró la adquisición del antiguo Hospital Lorencita Villegas de Santos, hoy Hospital Infantil Universitario de San José, conformando así dos escenarios de práctica de altísima calidad para los programas de pregrado y postgrado de la FUCS. Sueño alcanzado con el apalancamiento financiero de una naciente pero promisoría facultad de medicina, que viene trabajando sobre tres pilares fundamentales, que son:

- Excelencia académica.
- Competitividad.
- Productividad.

Ya tenemos un camino trazado en la búsqueda de dicha excelencia y es el proceso que venimos desarrollando en pos de la acreditación de nuestro programa. Labor que la decanatura, el comité curricular y la oficina de calidad ha visto plasmado en el documento de autoevaluación entregado al CONACES el pasado 14 de marzo, quedando pendiente la visita de pares académicos. No se alcanza la excelencia, si no se demuestra calidad en forma voluntaria y esto es la acreditación. También obtuvimos el registro calificado de nuestros programas de postgrados. A la fecha solo tenemos pendiente la llegada de los registros de los programas de medicina de la actividad física y el deporte y medicina de urgencias (nuevos). Semanalmente sesiona nuestro comité curricular con el modelo de interlocución, buscando los mejores contextos pedagógicos para el óptimo rendimiento de nuestros alumnos.

En enero 8 de 2008 abrió sus puertas la oficina de egresados cuyo fin primordial es mantener el contacto con nuestros exalumnos a través de diferentes estrategias (bases de datos, carnetización, asociación, participación en cuerpos colegiados, autoevaluación, beneficios y canalización de empleos). Logramos mejorar nuestras tasas de permanencia estudiantil con nuevas estrategias didácticas, programas de tuto-

res pares, tutores en casa y la aplicación efectiva del reglamento de becas. No se construye conocimiento si no se investiga, se fortaleció la investigación formativa en la aplicación de nuevas técnicas de estudio, búsqueda de información y medicina basada en la evidencia para las asignaturas clínicas.

En el 2007 se corrieron 36 trabajos de investigación aplicada que generaron 16 artículos científicos de publicación en revistas indexadas. Nos aprobaron además cinco trabajos en convocatoria interna.

Ser competitivos es ser mañana mejores que hoy. Posicionamos el Hospital Infantil como nuestro segundo escenario de práctica, hoy tenemos rotaciones de pregrado en pediatría, ginecoobstetricia, medicina interna y urgencias, así como rotaciones de residentes en 8 especialidades medico quirúrgicas. También sirve el área del hospital como base del primer y tercer semestres.

Gracias al proyecto de acompañamiento y tutoría a familias desplazadas con ASCOFAME y FUPAD se lograron captar a la fecha 980 familias con sus respectivas carpetas familiares, proyecto de vida y articulación a redes de apoyo (salud, empleo, comida, educación y vivienda). Proyecto que por primera vez nos saca del hospital para sentir la realidad de una problemática social, como son el desarraigo y la vulnerabilidad.

Seguimos desde nuestro saber médico desarrollando campañas de promoción y prevención en cada una de las disciplinas de nuestro programa. Es así como en alianza con el Instituto Nacional de Cancerología, la Secretaria de Salud de Bogotá y el Ministerio de la Protección Social, se culminó con éxito el tamizaje de 5.000 mujeres en Bosa, Usme y Ciudad Bolívar, bajo el proyecto de investigación “Evaluación de la citología cervical y la inspección visual en la rutina de los servicios de salud de Bogotá”, proyecto que dejará al menos seis artículos de publicación con tiraje internacional.

Se ahondaron alianzas con IPS como el Hospital Centro Oriente, Hospital de Engativá, Hospital de

Soacha, Instituto Nacional de Cancerología, Centro Policlínico del Olaya y Profamilia, buscando extender a estos escenarios nuestros servicios y programas. También fortalecemos las alianzas interinstitucionales en rotaciones específicas, en proyectos como la prevención de la violencia intrafamiliar con la Universidad Internacional de la Florida y la búsqueda de marcadores genéticos en preeclampsia con la Universidad Autónoma de Bucaramanga. Continuamos haciendo presencia con nuestros alumnos de internado en la Universidad de Miami, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y el Instituto Ruber de Madrid. Se han capacitado con el patrocinio de la FUCS más del 70% de nuestro cuerpo docente en diferentes áreas del conocimiento. En los últimos dos años abrimos tres nuevos programas de postgrado y tenemos otros dos pendientes de registro. En la actualidad contamos con 15 diplomados de los cuales 4 se lanzaron en el último año y otros como los médicos quirúrgicos tienen tal demanda, que hay lista de espera hasta de un año.

La facultad ofrece cursos de capacitación en áreas de la salud a clientes tan diversos como la fuerza de la venta de los laboratorios farmacéuticos, profesores de secundaria y regentes de farmacia. Bajo la coordinación de la facultad de medicina se abrió el centro de investigaciones farmacológicas en humanos en febrero de

2007. Se llevan a cabo doce trabajos, con el patrocinio de importantes empresas multinacionales.

La facultad dio vida al proyecto de “medicina laboral” con objetivos concretos como son la consecución de las licencias para prestar servicios de medicina del trabajo en nuestros hospitales y montar líneas de investigación y programas de formación en el área para la Fundación. No somos ajenos a la evolución de las telecomunicaciones, es así como entramos en el espacio de la telemedicina, con una propuesta concreta, en interpretación de teleimágenes para radiología, cardiología y citohistotecnología. A través de microondas y el proyecto de desplazados, realizamos la primera prueba piloto en lectura de citologías a distancia. Ahora tenemos las cotizaciones para los equipos de recepción, emisión e interconexión los cuales pensamos adquirir pronto. Se adecuó el programa de medicina familiar para especializar recurso humano de EPS's en sus sitios de trabajo, con sus propios pacientes; modelos que ya desarrollamos con éxito en Salud Total y Colmédica.

Queridos compañeros y amigos aquí estamos ahora, y con la ayuda de Dios sabremos enfrentar los retos de los próximos diez años.

Gracias.



SPADIES*: Una estrategia de seguimiento a la deserción en la FUCS.

Sandra Cely**

El fenómeno de la deserción constituye quizás uno de los factores más críticos de las instituciones de educación superior que afecta los objetivos de cobertura y se ha convertido en un asunto de vital importancia para todo el sector, ya que tiene un alto impacto económico y social. Un ejemplo de ello es que para el año 2004 la deserción en el país se estimó en un 49% y como causas de abandono más comunes se establecieron las limitaciones económicas, bajo rendimiento académico, desorientación vocacional y dificultades de adaptación a la vida universitaria.

La vicerrectoría de planeación y proyectos especiales preocupada por esta problemática en la FUCS, generó desde hace dos años un comité antideserción en el cual participan los secretarios académicos de las diferentes facultades, bienestar universitario, las oficinas de calidad, de orientación universitaria y planeación, cuyo propósito es hacer seguimiento a la deserción y generar estrategias de retención para los estudiantes de la universidad.

En busca de las estrategias de apoyo, la vicerrectoría junto con bienestar universitario implementan el SPADIES, sistema antideserción para instituciones de educación superior, el cual hace parte de un conjunto de proyectos del Ministerio de Educación Nacional. Lo desarrolló para el MEN, mediante una consultoría otorgada por concurso público de méritos, el CEDE (centro de estudios sobre desarrollo económico) de la Universidad de los ANDES y con la interventoría del Centro de Investigaciones Económicas de la Universidad de Antioquia.

El sistema es dinámico y funciona mediante la migración de datos de estudiantes matriculados, primíparos y graduados que han hecho parte de la FUCS desde 1999. Su análisis se hace por cohortes, basándose en el enfoque de historia de vida y se centra en el análisis de una secuencia de eventos. Implica el seguimiento a la hoja de vida de cada uno de los estudiantes a lo largo de su permanencia en la IES.

Este *software* tiene como característica que la información recopilada allí se cruza con tablas de información del ICFES e ICETEX, lo cual permite tener una información detallada por estudiante y su vulnerabilidad frente al problema de abandono estudiantil, ayudando a determinar causas de deserción, efectividad de las estrategias y en qué momento de la carrera estas generan un mejor impacto.

Otras tablas de información que son ingresadas al *software* como retiros forzosos, apoyos académicos y financieros, son entre otras, las variables que permitirán identificar problemáticas específicas de la FUCS. Esta herramienta fue entregada oficialmente a la Fundación en agosto de 2007 por la Universidad de los Andes y el MEN, junto con un informe de acompañamiento sobre deserción y teniendo como base la información suministrada hasta ese momento en el SPADIES.

Desde entonces bienestar universitario trabaja en la recopilación, actualización y migración de datos, con el fin de contar con información real y así lograr generar un programa antideserción, basado en el análisis que desde allí se establezca, teniendo en cuenta que es imprescindible contar con toda la información para el estudio y así lograr la detección oportuna de los grupos de riesgo, realizar seguimiento y brindar el apoyo necesario.

* Sistema para la deserción en las instituciones de educación superior.

** Directora de Bienestar Universitario, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

BIOLOGÍA FEROMONAL EN LA ESPECIE HUMANA

Grégory Alfonso García MD, MSc*, Álvaro Andrés Gaitán**

Resumen

Las funciones de quimiosensibilidad y quimiosensorialidad de la nariz humana han sido siempre despreciadas, pero el incremento de evidencias a partir de investigaciones en otras especies animales sugiere que la olfacción puede servir para otros propósitos muy importantes. En mamíferos está mediada por distintos órganos localizados en la cavidad nasal, como el epitelio olfatorio que une moléculas volátiles, responsable de la percepción consciente de olores y el órgano vomeronasal (OVN) que une feromonas y origina varias respuestas sobre todo entre individuos de una misma especie. Moléculas olorosas y feromonas se unen a receptores que permiten la señal de transducción, que son codificados por grandes familias multigénicas. Esta revisión presenta la información reciente y actualizada acerca de la temática de feromonas humanas.

Palabras clave: feromona, odor, olfato, órgano vomeronasal, sociobiología.

Abreviaturas: OVN, órgano vomeronasal; FM, feromona(s); NE, neurona(s).

Abstract

The chemo-sensitivity and chemosensory functions of the human nose have been regularly disregarded, but increasing evidence obtained from research in other animal species suggests that olfaction may serve other very important purposes. In mammals, olfaction is mediated by several organs located in the nasal cavity such as: the olfactory epithelium that binds volatile molecules and is responsible for the conscious perception of smell (odorants), and the vomeronasal organ (VNO) that binds pheromones and is responsible for various behavioural, reproductive and neuroendocrine responses mainly between members of the same species. Odorants and pheromone molecules bind to receptors that permit signal transduction. These receptors are encoded by large multigene families. This review presents recent and updated information about human pheromone-related issues.

Key Words: Odor, Pheromone, Sociobiology, Vomeronasal Organ(VNO), Smell.

Preludio cultural

Para comenzar hablemos de los perfumes: “el agua admirable o agua de Regina” fue la primera fragancia creada con fines comerciales, desarrollada en 1725 por el italiano Juan Paulo Feminis y su sobrino Juan María Farina, quienes instalaron en Colonia un laboratorio y tienda para su “*Acqua Coloniensis*”, que llegó a Francia y fue popularizada incluso por Napoleón. ¡He aquí el agua de colonia popular aún hoy en día!¹

Fecha recibido: noviembre 19 de 2007 - Fecha aceptado: enero 18 de 2008

* Docente facilitador. Docente experto en genética, bioquímica y biología celular y molecular. Unidad de Educación e Instituto de Investigación. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria UNISANITAS. Docente posgrado. Laboratorio de inmunología clínica. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C. Colombia.

** Res. Sch. Department of medicine/infectious diseases. University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCA).

*** Diagramas y esquemas: Giovanni Alexander Jácome, estudiante de tercer semestre. Facultad de medicina, Fundación Universitaria UNISANITAS. Bogotá D.C. Colombia.

Uno de los episodios más hermosos de la literatura francesa lo constituye un fragmento de “En busca del tiempo perdido”, una magdalena (bizcocho tradicional francés) en el té permite a Marcel Proust saltar hacia el pasado y reconstruir una vida y una época en que el narrador recobra la memoria de su hijo.² Por lo anterior se denominan los cuadros convulsivos de memoria olfativa como *síndrome de Proust*. Esto recuerda el famoso *síndrome de Stendhal*, una entidad psicósomática caracterizada por cambios neurovegetativos autonómicos cuando un individuo observa belleza estética artística.

Resulta curioso que desde tiempos inmemoriales diversas culturas han atribuido propiedades afrodisíacas, es decir activadoras de la libido, a un sinnúmero de sustancias. El *almizcle* es una de estas materias primas que se encuentra en forma natural en el buey *almizclero*, en la rata *almizclera* de India y Europa, en el pato *almizclero* del sur de Australia, en la musaraña *almizclera*, el escarabajo *almizclero* y en el caimán de América Central, entre otros. También se encuentra en ciertas plantas como el almizcle común (*Mimulus inoschalus*), en la madera *almizclera* de las Guyanas y en las semillas del *Hibiscus Abelmoschus* (semillas de almizcle). Se ha sintetizado en forma artificial desde 1888, pero la variedad que se comercializa es la secreción del ciervo *almizclero*, extraída de unas glándulas especiales del abdomen, siendo preferido el *Tong-king* de los himalayas chinos y tibetanos. Algo similar sucede con el *ámbar gris* que se extrae de la bilis de los mamíferos marinos que llamamos cachalotes y con la *algalia*, sustancia segregada por una glándula que se ubica cerca al ano del gato de Algalia, que se usa en perfumes, inciensos y pociones, y fue muy famosa durante el siglo XVIII.¹

La nariz es quizás uno de nuestros órganos sexuales más importantes y socializantes, sin embargo no lo cubrimos... bueno, excepto las musulmanas ortodoxas por medio de la *burka* o *chador* afgano o velo islámico, que fue al principio en algunas castas y aún todavía signo de alta posición.³

El libro “*Das Parfum, die Geschichte eines Mörders*” escrito en 1985 por Patrick Süskind y traducido del

alemán como “El Perfume”, es la historia de un asesino escrita a manera de novela histórica, que muestra la pasión psicopatológica por lo volátil, por la esencia virginal femenina, que es lo que se convierte en el canon de Jean-Baptiste Grenouille, en la Francia del siglo XVIII.⁴ El año pasado se estrenó una soberbia adaptación cinematográfica, dirigida por Tom Tykwer que fue estrenada el 14 de septiembre de 2006 en Alemania. Dicho libro fue la musa inspiradora de las canciones “*Scentsless Apprentice*”, del grupo de rock estadounidense Nirvana, de “*Du riechst so gut* (Hueles tan bien)” de la banda de tanzmetal alemana Rammstein y de “*Herr Spiegelmann*” del grupo de metal gótico portugués Moonspell. No podemos olvidar boleros que hacen alarde del ¡olor...del amor!, como “*Perfume de gardenias*” del maestro Rafael Hernández interpretada en forma magistral por Javier Solís o “*Dos gardenias*” de Isolina Carrillo cantada por Daniel Santos.

Un premio Nobel ya fue asignado en 2004 al campo de investigación en la temática olfatoria, al trabajo iniciado en 1991 por Richard Axel y Linda B. Buck, ambos investigadores del Centro de Cáncer Fred Hutchinson (Seattle-EEUU), descubrieron una familia de genes (un millardo) que controlan la producción de receptores específicos para diferentes sustancias. Su trabajo mereció el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2004.⁵ El Dr. David Berliner del Departamento de Anatomía del Colegio de Medicina de la Universidad de Utah, es uno de los pioneros en la caracterización funcional de FM y su recepción en la especie humana, dirigiendo estudios especializados hacia 1991.^{6,7} El Dr. Berliner es el primero así mismo en comerciar con este conocimiento incipiente y crea la empresa EROX CORP donde patenta dos FM en perfumes para aumentar la atracción sexual. Luego fundó otra compañía PHERIN CORP encaminada a la investigación para usos médicos de las FM.

Introducción

La previa cita cultural permite traer a colación el quehacer de los olores en nuestra realidad biológica, pero aprovechamos para aclarar que nosotros en esta

revisión pretenderemos discutir sobre FM y fue difícil en ocasiones encontrar una frontera clara en algunos aspectos en relación con olfato, olor, odor y feromonas, sin embargo, esperamos cumplir tal meta.

Quizás el comienzo del gran interés científico por investigar la temática de las FM fue en la primavera de 1975, cuando la Universidad de Harvard publicó un texto sobre biología social humana y lo llamativo es que era escrito por un científico de hormigas, E.O. Wilson.⁸ Antes en 1962, el grupo de investigación de R. Boch, D.A. Shearer y B.C. Stone aislaron la molécula de iso-amil acetato como una “feromona” de las abejas, y desde ese momento comienza el camino de descubrimientos de sustancias químicas con capacidad de generar comunicación entre los seres de una misma especie e incluso entre individuos de distintas especies, orquestando así ecosistemas.⁹ Claro que E.O. Wilson hizo hipótesis de algo evidente en los insectos y lo aplicó al fenómeno humano. Toda esta temática ha venido a reforzarse en el presente por el descubrimiento de los sincitios microbianos llamados “*biofilmes*”, los cuales son sociedades bacterianas o fúngicas que se encuentran libres o como entidades colonizantes infecciosas, en las cuales se determina una masa microbiana diferenciada intercomunicada que forma una superficie y está rodeada por una matriz extracelular especializada.¹⁰

Las FM son mensajeros *inodoros* que son captados por los órganos transductores como la nariz y órganos precursores evolutivos similares, con funcionalidad a nivel subconsciente que han sido reconocidos por el papel que juegan en la atracción sexual. En las abejas obreras en particular existe una FM de alarma producida por las glándulas de Nasonov, que se ubican desde el punto de vista anatómico bajo el abdomen. Otras FM son producidas solo por la abeja reina, así por ejemplo, en la secreción de las glándulas mandibulares, congregan y generan colmena.¹¹

Feromonas y odor: funcionalidad

En 1968, el término “feromona(s)” es indexado dentro del MeSH (del inglés-*Medical Subject Heading*

Terms) y se define como sustancias químicas excretadas por un organismo dentro de un ambiente, dirigiendo a través de ellas respuestas del comportamiento o fisiológicas por parte de otros organismos.¹² El término es acuñado por Karlson y Lüscher y la etimología de FM proviene del griego y significa “*llevo excitación*”.

Todas las especies de plantas, insectos y animales utilizan una gran cantidad de moléculas para la comunicación a manera de un código. En las plantas incluso parece ser clave para los procesos de cruce directo o en forma indirecta a través de la atracción de insectos.^{9,11,13} Los vertebrados usan las de este tipo para atracción nupcial, dominancia grupal, marcamiento territorial, señales de alarma (invasión territorial), seguimiento de rastro grupal, manipulación de radio sexual y otras funciones que desconocemos.^{14,15} Las FM comunican individuos interespecie, favoreciendo la caza o la defensa frente a predadores, en caso tal se denominan *allomonas*.^{16,17,18}

Cada individuo tiene un perfil particular de producción de FM y ello se llama “*odor*” y hace correlato de su estatus hormonal, inmune, dietario y de flora exocósmica (bacterias dermatofitas). Así mismo, cada especie tiene un perfil de recepción restringido a FM, en particular de su especie, lo que redundará en su membresía biológica. Fuera de ello, por situaciones epigenéticas aún no conocidas, cada individuo de una especie tiene un perfil muy particular de recepción y producción de FM.

En teoría ya hay evidencia de que cada individuo tiene un patrón individual de FM y la atracción se daría frente a individuos que secretan aquellas FM por las cuales tienen una particular proclividad. Hoy es claro que estas sustancias tienen además la particularidad de inducir cambios conductuales de los individuos y en esa forma se sustenta un código a nivel inconsciente, que permite que un individuo en una comunidad biológica pueda comunicar sus estados de ánimo para indicarle al grupo su salud, o bien, para indicar la disponibilidad y compatibilidad sexual. Al respecto de lo último, parece existir una especificidad de género para las FM: los machos no

responden a las FM producidas por miembros de su mismo género, pero sí afectan a las hembras y viceversa. Esto es evidente en vertebrados^{18,19} lo que ha llevado a estudios de punta en mamíferos^{20,21,22,23} incluyendo primates.^{21,22,23,24}

Ya en 1870 Jean-Henri Fabre observó que ciertas polillas machos se desplazaban a distancias de kilómetros hasta llegar a las hembras, atraídos por sustancias emitidas por éstas. Un fenómeno análogo se observó en los gusanos de seda y la primera FM fue identificada en 1956 como un atrayente sexual para las mariposas de este animal, el “*bombykol*”, nombre dado en razón al nombre científico de la especie “*Bombyx mori*”.²⁵

La cavidad nasal y quimiorrecepción en mamíferos

La cavidad nasal en mamíferos se ha estimado desde el punto de vista biológico que posee cinco grandes tipos de recepción sensitiva especial:

- Mucosa nasal.
- Órgano septal submucoso de Grüeneberg y su aferencia por el nervio trigémino.
- Nervio trigémino y su aferencia a través del ramo medial nasal del ramo etmoidal anterior de la división oftálmica.
- Órgano septal de Masera (grupos de NE sensoriales en la porción ventrocaudal de las cavidades ventilorrespiratorias de la base del septo nasal).
- Órgano vomero-nasal (OVN).

Si bien hay un conocimiento importante de la fisiología de la mucosa nasal así como de la sensibilidad a sustancias amoniacaes irritantes por parte de las terminales del nervio trigémino (en el argot médico se denomina quemestesis a la sensibilidad a irritantes nasales), nuestro conocimiento es vago al respecto del OVN y muy pobre en relación con el órgano de Masera y el órgano de Grüeneberg. Al revisar la literatura hay verdaderas contradicciones y vacíos.^{26,27}

Las feromonas y el OVN

Los receptores para FM se localizan en especial, pero no en forma exclusiva, en un órgano especializado de la base del septo nasal denominado OVN (**Figura 1**). Fue descubierto por F. Ruysch en 1703 y redescubierto hacia 1813 por el anatomista danés Ludvig Jacobson.²⁸

Las FM dirigen comportamientos programados genéticamente como el sexual y el de agresión entre individuos específicos (de un mismo linaje familiar genético). Se encarga de traducir el señalamiento feromonal químico en actividad eléctrica neuronal, esto es, potenciales de acción. El OVN es un órgano tubular engastado en el hueso, localizado en forma bilateral en la base del septo nasal, se abre adelante hacia la cavidad nasal o hacia la boca a través del ducto vomeronasal. Se ha encontrado en anfibios y en la mayor parte de los reptiles (órgano de Jacobson de las serpientes) y una buena parte de los mamíferos cuentan con un OVN mientras en los pájaros sólo se ha detectado en su fase embrionaria. En tanto que para la organización zonal neuronal de la mucosa olfatoria se ha detectado un patrón de distribución medio-lateral y dorso-ventral, definiendo cuatro zonas, aún no está claro si ese patrón subyace también a la distribución del OVN.

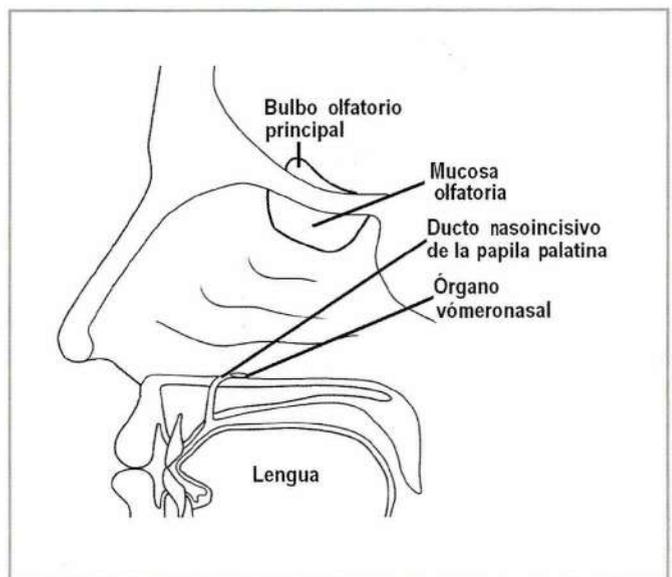


Figura 1. Morfología del OVN

Las FM y su evaluación por parte del cerebro revelan datos sobre:

- El reconocimiento del otro y de su pertenencia grupal; esto da la identificación del yo biológico.
- El estatus biológico de un individuo que tiene funciones claves en la elección de parejas con reproducción viable dentro de un nicho ecológico.

Las actividades desencadenadas por las FM han sido clasificadas en:

- Iniciadoras (del inglés primer): efecto endocrino o neuroendocrino, como el ciclo menstrual.
- Liberadoras (del inglés releasing): efecto sobre el comportamiento, como la atracción sexual y disposición al amamantamiento.
- Señalizadores (del inglés signaler): efecto informativo, como reconocimiento olfatorio del recién nacido por su madre.
- Moduladoras o sugestivas (del inglés modulator): influencia sobre la emoción y la motivación.^{29,30}

En vertebrados tetrápodos hay una independencia clara entre el sistema olfatorio y vomeronasal, mientras el sistema olfatorio de los peces teleósteos es aún mixto. Los sistemas de sensorio-sensitividad especial olfatorio, feromonal y gustatorio, son al parecer de los primeros constructos biológicos, fueron primordialmente uno y constituían la unidad de reconocimiento y transducción frente a señales biomoleculares del medio circundante. Después, cuando aparecen grandes organismos multicelulares con especialización tisular, ellos se diversifican y se independizan en forma parcial, puesto que siguen existiendo ciertas finas interacciones neurofuncionales. Evidencia contundente de ello es cuando obliteramos nuestras narinas y degustamos algo, nos puede parecer insaboro o disaboro. El sistema feromonal es muy antiguo y está relacionado de manera directa con estructuras neuroanatómicas subcorticales y basales, en particular con el rinencéfalo.³¹

El ducto vomeronasal también se ha denominado canal o conducto incisivo o nasoincisivo de la papila palatina y hay controversia sobre si en realidad está intercomunicando las dos cavidades y si se encuentra epitelizado. Algunos estudios muestran una alta variabilidad en su existencia y morfología en nuestra especie.^{32,33,34}

FM y OVN en la especie humana

Se ha estimado que una persona es capaz de diferenciar entre diez mil olores diferentes (aunque la gran mayoría de nosotros no podemos nombrar esas sensaciones, indicamos que son diferentes). De estas, un porcentaje importante son fuera de ello odoríferas. Aún no está claro cuantos tipos diversos de FM (inodoras) reconocemos. Al respecto de la temática feromonal, la evidencia ni siquiera llega a concluyente en nuestra especie, y esto es porque los mamíferos somos un problema diferente por completo al de los insectos y otros animales de patrón colectivo, donde lo que se denomina como conducta es estereotipada y previsible, por el contrario los humanos somos estructuras conscientes independientes, ingobernables y complejas, la conducta varía en forma amplia y nuestro significado no siempre es evidente y descifrable al observador y a nosotros mismos.³⁵

El OVN es una estructura neuroepitelial superespecializada del epitelio olfatorio, que no es captador de olores sino de odores, es decir, que tiene receptores para captar componentes volátiles que producen los individuos de una especie biológica. Estos odores también han recibido el nombre de “*vomeroferinas*”. El OVN se ha considerado por mucho tiempo una estructura vestigial y su evolución coincide también con la disminución morfofuncional del rinencéfalo. Este último compromete varias neuroestructuras tales como el sistema límbico. En 1937 el neuroanatomista James Papez lanzó la hipótesis que el papel funcional de esta estructura estaba más allá de la sensorialidad olfativa y conformaba la base de la emocionalidad humana.^{36,37,38,39}

FM y fisiología sexual en la especie humana

En los animales la conducta sexual está influenciada por señales sexo-específicas, es decir mecanismos químicos como las FM. Estas tan pronto como son captadas por estructuras como el OVN, generan una información que es procesada por núcleos del hipotálamo anterior (área preóptica).^{40,41}

Ya en Roma de los gladiadores se comerciaba con el sudor de los hombres. En aquel tiempo no se utilizaba jabón y agua para la higiene personal, se usaba aceite, que se aplicaba a la piel, se frotaba y se masajaba, luego se extraía por medio de un adminículo especial con forma de espátula en S o de cepillo metálico con acanaladuras denominado “*estrígilo*” que permitía su recolección y depósito en recipientes en áreas especializadas de los balnearios públicos, denominados “*destrictorium*”. El aceite usado, sobre todo de oliva, rico en sudor de los luchadores, era apetecido por las damas. Era de mayor costo entre más famoso y victorioso fuera el gladiador. Las mujeres lo aplicaban y lo consideraban un verdadero elixir de la juventud y un potente estimulador de la atracción sexual.⁴²

La androstadienona es el androstene más prominente en la axila humana masculina. Es un esteroide volátil que puede estimular el OVN femenino, produciendo cambios autonómicos. En un llamativo estudio se encontró que la administración directa sobre el OVN resulta en una significativa reducción de la ansiedad, el nerviosismo, tensión y otros estados psicológicos negativos, concordante con cambios fisiológicos autonómicos.⁴³

La percepción sensorial a la androstenona, un andrógeno C19 feromonal que es el responsable del olor que se percibe como orina rancia o sudor fuerte, exhibe una gran variación individual, es así que entre los adultos cerca del 50% reportan no percepción, incluso a altas concentraciones: un 15% captan un sutil olor y un 35% son exquisitamente sensitivos, detectando menos de 200 partes por trillón en muestras de aire.^{44,45}

El 5alfa-androst-16-en-3alfa-ol (3alfa-androstenol) posiblemente es la FM implicada en la sincronía menstrual que fue descubierta parcialmente en 1971 por McClintock, fenómeno que se presenta entre mujeres que comparten un mismo ambiente familiar y/o laboral, y podría provenir a partir de la sangre menstrual o secreciones vaginales. Esto concuerda con un hallazgo en ratones: la molécula 6-hidroxi-6-metil-3-heptanona acelera la presentación de la pubertad en ratones hembra en procesos de sincronización grupal y el alfa-farnesene urinario de los ratones machos promueve lo mismo.⁴⁶

El atractivo físico y la sensación de serlo es importante para la calidad de vida y es en particular clave en las mujeres. En ellas se han efectuado estudios (escogidas dada una disfunción) con FM sintéticas tópicas, mejorando el estado subjetivo de bienestar y la calidad de vida por eventos psicósomáticos neuroendocrinos.^{47,48,49,50} Incluso se ha encontrado un rol para las FM en la neuromodulación frente al dolor.⁵¹ Esta área aún guarda sorpresas, una de ellas es que algunos estudios evidencian que hay diversidad de respuestas que darían un sustrato fisiológico y natural, tanto al heterosexualismo como al homosexualismo. Sin embargo, es un campo virgen y controversial, sobre todo si se tiene en cuenta que algunas investigaciones han encontrado variaciones morfológicas hipotalámicas.^{52,53}

Mecanismos biológicos de acción de las FM

Las lipocalinas (LCN) son proteínas especializadas en el transporte de sustancias lipófilas y muchas de ellas son al parecer esenciales en biología feromonal. Todas comparten como rasgo familiar el motivo proteico común Gly-X-Trp (Glicina-X-triptófano). El autor y colaboradores efectuamos una revisión sobre la temática de las LCN en biología y patobiología humana.^{54,55}

El primer paso en el proceso de olfacción de olores al igual que de odores, es la solubilización de moléculas hidrofóbicas en el moco hidrofílico nasal. Allí existen proteínas transportadoras denominadas “proteínas

unidoras de odorantes (OBP)” las cuales son LCN que unen, transportan y descargan las FM en los receptores presentes en los neuro-olfato-receptores neuroepiteliales. Las OBP son entonces biosensores, de los cuales OBP2A se expresa en estructuras nasales, salivares, lacrimales y pulmonares, mientras que OBP2B tiene mayor expresión en epitelios glandulares alveolares, es decir, las glándulas prostática y mamaria. Ambas OBP se expresan en la placenta y la *vas deferens* masculina. OBP2A une numerosos odorantes de diversa estructura química pero en especial aldehídos y ácidos grasos de cadena larga. Algunos odorantes se producen en las glándulas sudoríparas apocrinas axilares y las secreciones de este tipo más la actividad de la flora exocomenzal cutánea tanto del hombre como de la mujer, son una fuente de señales que contienen componentes fisiológicos activos y que son capaces de alterar el ciclo menstrual femenino con distintas consecuencias, producto de la regulación del eje hipotálamo-adenohipófisis-gonadal. Esto sucede gracias a la existencia de una proyección directa subneocortical hipotalámica que incluso regula el humor, es decir, la timia. En los hombres el odor feromonal más sintetizado y liberado por los microorganismos axilares es el ácido E-3-metil-2-hexenoico (E-3M2H). La LCN denominada apolipoproteína D (un tipo glicosilada diferencialmente con respecto a su contraparte plasmática) es una proteína unidora y transportadora de (E-3M2H). La temática de las LCN en la biología de las FM es aún insospechada, puesto que existen múltiples hallazgos en murinos como ratones, ratas y hámsters que esperan ser demostrados y además ser analizados como propuestas teóricas en sociobiología en la especie humana. Por ejemplo las MUPs (proteínas mayores urinarias) son LCN producidas por el hígado y filtradas para ser eliminadas en la orina, por lo cual se las ha denominado alfa (2U)-globulinas y unen moléculas lipófilas de producción genital, además de que es posible que colaboren en la síntesis y la liberación lenta de estas sustancias odoríferas. Como si fuera poco, una LCN llamada afrodisina en los hámsters, es producida por la vagina de las hembras y ejerce efectos feromónicos en forma directa, estimulando el deseo copulatorio del macho.^{56,57,58}

Receptores membranales para FM

Este sí que ha sido un problema, por cuanto existen moléculas que son oloríferas y odoríferas a su vez, y otras tantas sólo oloríferas u odoríferas. Las NE clásicas de la membrana olfatoria poseen cantidades significativas de cilios apicales luminales y hacen sinapsis con el bulbo olfatorio principal, mientras que las NE de las del OVN poseen microvellosidades y lo hacen con el bulbo olfatorio accesorio. De esa manera, los receptores para señales oloríferas y odoríferas se ubican en especializaciones de la membrana apical de las NE y los receptores para FM se localizarían en NE del OVN y en menor grado en la zona olfatoria.^{59,60}

Otro parámetro molecular considerado fiable era el hecho de que los receptores para sustancias oloríferas se asociaban en forma invariable con dos fenotipos:

- Un sistema de proteínas G trimérico con subunidad G Olf, adenilil-ciclase tipo III, nucleótido cíclico-fosfodiesterasas PDE1C2 y PDE4A y canales operados por nucleótidos cíclicos CNGA2.
- Un sistema del tipo receptor guanilil-ciclase tipo D(GC-D).

Pero como hay sustancias odoríferas o mixtas (tanto oloríferas como odoríferas) que activan estos sistemas, la situación ya no es tan axiomática.

En el epitelio nasal existe una topografía tal que un set o grupo de receptores se expresa en distintas zonas espaciales, de manera que las NE que expresan el mismo receptor se localizan en la misma zona. Adicional a ello, se encuentra que una NE sólo expresa un alelo de un solo gen en forma estocástica.

El sistema de reconocimiento y respuesta a las FM o receptores para sustancias odoríferas, está constituido por:

- Un receptor membranal del tipo serpiente, es decir, de aquellos que están asociados con un sistema de proteínas G heterotrimérico (subunidades

alfa, beta y gamma), denominados “receptores vomero-nasales V-R”.

- Un componente proteico que está dado por miembros de la familia de las proteínas denominadas M1/10 (M10.5), las cuales funcionan como chaperones membranales. Son miembros de la superfamilia de los inmunorreceptores de presentación HLA (antígenos mayores de histocompatibilidad) clase Ib.
- Un componente proteico que corresponde al canal TRP2 (del inglés transient receptor potential cation channel) para calcio. TRP2 directamente parece ser un receptor para ciertas FM.
- Proteínas que garantizan la integridad estructural y funcional de la expresión de los receptores para odorantes en la membrana plasmática, como son los miembros de la familia REEP (del inglés-receptor expression enhancing protein 1): REEP1, REEP2, REEP3, REEP4, REEP5 y REEP6 (también denominado DP1L1/TB2L1-del inglés-deleted in polyposis 1-like 1/TB2-like 1), y los miembros de la familia RTP (del inglés-receptor-transporting protein 1): RTP1, RTP2, RTP3 y RTP4 (también denominada IFRG28 del inglés 28 kDa interferon-responsive protein).

Estudios recientes han dilucidado la existencia de una distribución en dos grandes clases de poblaciones celulares de receptores neuronales feromonaes (**Figura 2**):

- La población apical (A) superficial del OVN expresa receptores V1r, sistema de proteínas G trimérico con subunidad $G\alpha_2$ y $G\gamma_2$ y elevada expresión de canales de sodio voltaje dependiente. El axón aferente de estas NE hace sinapsis con la parte anterior del bulbo olfatorio accesorio.
- La población basal (B) profunda del OVN expresa receptores V2r que puede hetero u homo dimerizar, sistema de proteínas G trimérico con subunidad $G\alpha_0$ y $G\gamma_8$, miembros de la familia M1/10 con β_2 -microglobulina acompañante y baja expresión de canales de sodio voltaje dependiente. El axón aferente hace sinapsis con la parte posterior del bulbo olfatorio accesorio.

Ambas poblaciones expresan TRP2 y es fundamental recalcar que es activado por medio de una vía dependiente de fosfolipasa C (del tipo isoenzima β) y que el segundo mensajero clave es el 1,2-Di-acil-glicerol (DAG). En razón a lo anterior, hoy es evidente que TRP2 es parte de un canal multisubunitario, el cual es activado por DAG.⁶¹

Otras poblaciones celulares expresan receptores proteicos que son tanto feromonaes como oloríferos. Hoy hay convergencia en pensar que cada receptor interactúa con un amplio rango de compuestos químicos, aunque con distintos rangos de afinidad, así un receptor reconoce múltiples moléculas y una molécula es reconocida por varios receptores, de tal forma que hay una estrategia combinatoria para codificar la información química olorífera y/o odorífera.⁶⁰

Genética, genómica y proteómica de los receptores VR

El problema de los receptores expresados en la mucosa de cavidad nasal es que si bien se han identificado muchos genes en varias especies, se han catalogado bajo la presunción de su similitud en secuencia nucleica y la evidencia de expresión tisular sólo existe para un limitado número de ellos. Como si fuera poco, muchos de estos genes codificantes de moléculas oloríferas y/o odoríferas se expresan en tejidos como los testículos, próstata, células germinales, eritrocitos, corazón y notocorda.

Los receptores VR en mamíferos murinos están representados por dos grandes familias multigénicas: V1r y V2r. Una diferencia estructural génica es que los genes codificantes de V1r no poseen intrones. Una tercera familia ha sido también identificada como V3r. Los VR pertenecen a la clase C de los receptores serpentina, compartiendo familiaridad con los de glutamato, GABA (ácido γ -amino butírico), calcio (CaSR) y magnesio, gustatorios (TR) y el receptor gustatorio para umami (receptores para glutamato monosódico).

En los murinos existen en promedio 150 genes V1r (agrupados en doce subfamilias), más de 150 genes

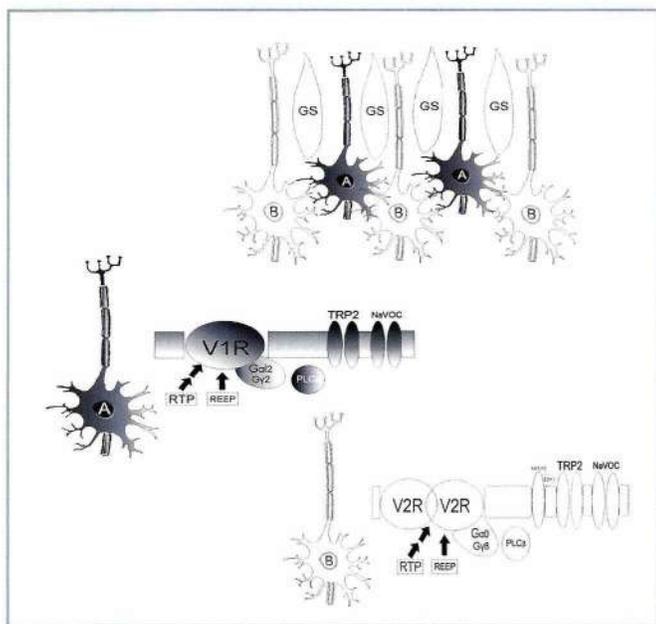


Figura 2. Organización histo-funcional del OVN.

V2r y de 100 a 120 genes V3r, distribuyéndose en once regiones diferentes a lo largo de siete cromosomas. Hoy hay claridad total de que V3r es una de las doce subfamilias de V1r, correspondiendo a V1rd. Estos números contrastan con los más de 1.000 a 1.300 genes para receptores olfatorios. La molécula 6-hidroxi-6-metil-3-heptanona es uno de los ligandos para V1r y acelera la presentación de la pubertad en ratones hembra en procesos de sincronización grupal, fenómeno que se ha descrito en múltiples mamíferos y que se ha denominado como *efecto Vandenberg*.

En la especie humana (**Tabla 1**) la situación es la siguiente: se han identificado entre 900 y 1.000 posibles genes, de los cuales el 63% son pseudogenes. De estas secuencias entre genes y pseudogenes, tenemos como tal:

- En promedio 380 son genes de tipo olfatorio (OR u Olf-R).
- Cinco genes V1r.
- En promedio 410 son pseudogenes de OR.
- En promedio 200 son pseudogenes para V1r.
- No hay evidencia de genes para V2r.
- Existen 20 pseudogenes identificados para V2r.

La búsqueda arroja los anteriores datos, así como curiosidades no explicables como el hecho de que en el cromosoma 20 no se ha evidenciado la existencia de secuencias similares a V1r. Se puede concluir que nuestra especie sólo posee en verdad cuatro genes V1r para captación feromonal, frente a las decenas de genes funcionales V1r y V2r de animales como los murinos. El mecanismo por el cual nuestra especie genera a pesar de ello una gran diversidad de reconocimiento y captación se debe a la existencia de mecanismos de diversificación génica como el corte y empalme alternativo (del inglés *Splicing*) donde hay barajamiento exónico, o por mecanismos accesorios como la edición del ARN mensajero (del inglés *editing*).

También se ha encontrado que bajo ciertos mecanismos algunos pseudogenes pueden expresarse. Si lo anterior es así, la expresión de los V2r en el OVN humano podría diversificar la captación y reconocimiento, ya que estos receptores dimerizan entre sí y el hecho de que interactúen con el sistema M1/M10, podría elevar en forma significativa el rango de reconocimiento feromonal.^{62,63,64,65}

Otros tipos de receptores

De los receptores OR (o Olf-R) algunos funcionan a manera de feromonales, como se ha encontrado para el receptor OR1D2 (del inglés *olfactory receptor, family 1, subfamily D, member 2*) también denominado OLF1 (del inglés *olfactory receptor 1*) o OR17-4, y OR23 (también denominado OR267-13) (**Tabla 2**).⁶⁶

En mamíferos se ha encontrado un grupo de receptores para aminas volátiles, los TAARs (del inglés *trace-amine-associated receptors*) que también son receptores serpentina asociados con sistemas de proteínas G triméricos (**Tabla 3**). Los TAAR se expresan en especial en el órgano submucoso nasoseptal de Gröneberg. La expresión heterogénea de los TAAR se ha demostrado tras la detección de TAAR1 en el corazón, como un receptor endógeno para 3-iodotironamine.^{66,67,68}

Tabla 1. Genética y genómica de los receptores para FM en el OVN

Miembro de la familia VNR (receptor vomeronasal) *P al final significa que es un pseudogén	Código MIM	Localización cromosómica	Nombres alternos
VNIR1	605234	19q13.4	VNR19I1, VIRLI, ZVNR1, ZVNH1
VNIR2	No definido aun	19q13.42	VIRL2
VNIR3		16p11.2	VIRL3, FKSG46
VNIR4		19q13.42	VIRL4
VNIR5		1q44	VIRL5
VNIR6P		19	VNR19I2, ZVNR2, ZVNH2
VNIR7P		21p11.2	ORLP1
VNIR8P		21q11.2	ORLP2
VNIR9P		22	VNIR22-IP
VNIR10P		6p21	VNR6I1P, hs6VI-1p, b24o18.2
VNIR11P		6p21	dj86C11.7, hs6VI-2p, VNR6I2P
VNIR12P		6p21	VNR6I3P, bA373D17.2, hs6VI-3p
VNIR13P		6p21	bA373D17.3, hs6VI-4p, VNR6I4P
VNIR14P		6p21	bA457M11.4, hs6M1-5p, VNR6I5P
VN2R1P		3q25.31	CASRL1, GPRC2B
VN2R2P		5q35.3	
VN2R3P		9p13.1	
VN2R4P		9p13.1	
VN2R5P		9p12	
VN2R6P		9p11.1	
VN2R7P		9q12	
VN2R8P		9	
VN2R9P		11q12.1	
VN2R10P		16q23.1	
VN2R11P		19p13.3	
VN2R12P		19p13.2	
VN2R13P		19p13.2	
VN2R14P		19p13.2	
VN2R15P		19p13.2	
VN2R16P		19p13.2	
VN2R17P		19q13.43	
VN2R18P		19q13.43	
VN2R19P		19q13.43	
VN2R20P		21q21.2	

Tabla 2. Genética y genómica de los receptores OR captadores de FM

Nombre	Otras nomenclaturas	Localización cromosómica	
OR1D2 (del inglés-olfactory receptor, family 1, subfamily d, member 2-)	OLFR1 (del inglés-olfactory receptor 1-) OR17-4	17p13.3	164342
OR2H3 (del inglés- olfactory receptor, family 2, subfamily h, member 3-)	OLFR2 (del inglés-olfactory receptor 2-)	6p21.3	600578

Tabla 3. Genética y genómica de los receptores TAAR

Miembro TAAR <i>*P al final significa que es un pseudogén</i>	Otras nomenclaturas	Localización cromosómica	Código MIM
TAAR1	TARI,TAI	6q23.1	609333
TAAR2	GPR58(del inglés- <i>G protein-coupled receptor 58-</i>)	6q24	604849
TAAR3	GPR57(del inglés- <i>G protein-coupled receptor 57-</i>),	6q23-24	No definido aún
TAAR4P	-	6q23.2	No definido aún
TAAR5	PNR(del inglés- <i>putative neurotransmitter receptor-</i>)	6q23.2	607405
TAAR6	TRAR4	6q23.2	608923
TAAR7P		6q23.2	No definido aún
TAAR8	TRAR5, TA5, GPR102(del inglés- <i>G protein-coupled receptor 102-</i>)	6q23.2	606927
TAAR9	TRAR3,TA3	6q23.2	608282

Por último, un tópico aún por investigar son los receptores nucleares, por cuanto muchos de las FM son esteroides y se conocen moléculas esteroideas con actividad neuroesteroidea. El androstenol es un esteroide odorífero del tipo 16-androstene, el cual es desde el punto de vista estructural similar a neuroesteroides endógenos que actúan como positivos moduladores de los receptores GABA (A). En modelos murinos presenta actividad ansiolítica. Aún queda por aclarar si estas FM pueden ser captadas y transportadas desde el OVN hasta el sistema nervioso central.^{69,70}

Organización histogenética de la mucosa nasal

Lo primero que se plantea es que cada gen sea codificante de un receptor y que como tal sean receptores de expresión en la mucosa nasal, y lo que es más, que lo sean para olores y/u odores. Se ha evidenciado una organización bastante singular de los sistemas sensoriales, desde el punto de vista de recepción, así:

- En las NE vomeronasales se expresa un tipo de receptor para uno o un pequeño grupo de ligandos.

- En las NE olfatorias se expresa un solo tipo de receptor para múltiples ligandos.
- En las NE gustatorias se expresan múltiples receptores para moléculas de una misma modalidad (dulce, amargo).

Es fascinante que las NE bipolares (células de Schultze) de la cavidad nasal tienen un mecanismo al parecer estocástico de expresión de un solo gen, valiéndose de mecanismos como la exclusión alélica. Incluso en el OVN, hay una distribución espacial muy particular, de manera que las que expresan el sistema V1r son NE A y las del sistema V2r son B.

Existe un “código combinador” en el procesamiento sensitivo a partir de la cavidad nasal, en que las NE que expresan un tipo particular de receptor convergen a uno o dos glómerulos bulbares. Recordemos que los receptores para olores sirven para un amplio tipo de moléculas, mientras que para FM es un grupo más pequeño y restringido, de ahí que esto sumado al procesamiento glomerular bulbar, genere un código singular para cada molécula recibida.⁷¹

Además se pueden esperar variaciones genotípicas en los receptores, las cuales a su vez causan mayores cambios como homocigocidad genética para un receptor, variantes genéticas con productos proteicos que generan receptores con capacidad y especificidad variable, variantes no funcionales no expresables o duplicación génica que eleva la expresión cuantitativa de receptores.^{27,63,71}

Es aún más asombroso que las NE olfatorias en general poseen un ciclo de vida corto, en unos pocos meses se recambia la totalidad del epitelio y esto sucede a lo largo de toda la vida. Tanto las NE periglomerulares como las granulares tienen recambio constante y son reemplazadas por células madre (del inglés *Stem cell*), las cuales se encuentran en una región por fuera de los bulbos, interiores en relación con las células que revisten los ventrículos de los hemisferios corticales (ependimoglia), región denominada como zona subventricular anterior, desde la cual llegan atravesando lo que se denomina como *región de corriente migratoria rostral*. A pesar del recambio, las sinapsis y proyecciones se conservan.⁷²

Aferencia de los sistemas receptores de la cavidad nasal hacia el sistema nervioso central

Si bien es claro hoy que muchas moléculas son oloríferas y odoríferas a la vez y que algunas poseen receptores en regiones distintas al OVN, entonces, debemos recalcar que podemos hablar de 3 vías (**Figura 3**):

1. Las NE receptoras bipolares de la mucosa olfatoria hacen aferencia a las estructuras glomerulares del bulbo olfatorio principal, donde están los penachos dendríticos apicales de las NE mitrales y las de penacho. Luego se puede localizar en histología una capa flexiforme externa formada por las dendritas laterales de las NE mitrales, los cuerpos celulares y las dendritas laterales de NE con penacho y de las granulares. En la capa plexiforme externa priman las sinapsis dendrodendríticas. Después están la capa de los cuerpos de las neuronas mitrales y los axones de

capa de los somas de las NE granulares. Los axones de las células mitrales forman el haz denominado tracto olfatorio lateral, que se proyecta hasta los núcleos olfatorios accesorios, el tubérculo olfatorio, la corteza entorrinal y porciones de la amígdala. En general se conocen dos grandes destinos, uno a través de la amígdala lateral hacia la corteza entorrinal y otro hacia la corteza orbitofrontal a través de la corteza piriforme (corteza de tres capas) y el tálamo medio-dorsal.⁷³

2. Las NE receptoras bipolares del OVN alcanzan las estructuras glomerulares del bulbo olfatorio accesorio. En el neuroepitelio VN hay una distribución muy especial de NE que se dividen en A y B como ya se comentó. Desde el bulbo olfatorio accesorio se hacen proyecciones hacia la amígdala medial, la cual tiene un circuito bidireccional con el núcleo basal de la estría terminal y también existe una proyección hacia el núcleo arcuato del hipotálamo.⁷⁴

3. La existencia del órgano submucoso de Grüneberg es aún muy debatida en la especie humana, más que la del propio OVN. El nervio terminal, o también par craneal cero, como ruta aferente feromonal a partir de la posible recepción en el órgano submucoso de Grüneberg, es un pequeño haz que se encuentra asociado con el nervio olfatorio, localizado a lo largo del borde medial de los bulbos y tractos del primer par craneal. El nervio terminal es un complejo de nervios de un sistema organizado de NE de disposición difusa, en las regiones laterales de la cavidad y tabique nasal. Se proyecta hacia la parte más rostral del cerebro anterior y en su recorrido el nervio presenta uno o más ganglios pequeños que contienen NE uni, bi o multipolares, esparcidas o distribuidas a todo lo largo de su estructura. Las uni y bipolares tienen función sensitiva y las NE multipolares una motora relacionada con el control vasomotor en la región septal. Por la descripción de su recorrido se infiere que el nervio terminal está asociado con el olfatorio, aunque a pesar de la vecindad es funcionalmente diferente, pues en ese sentido se relaciona con la modalidad sensorial, la neuro-modulación, la conducta reproductiva y la función vegetativa,

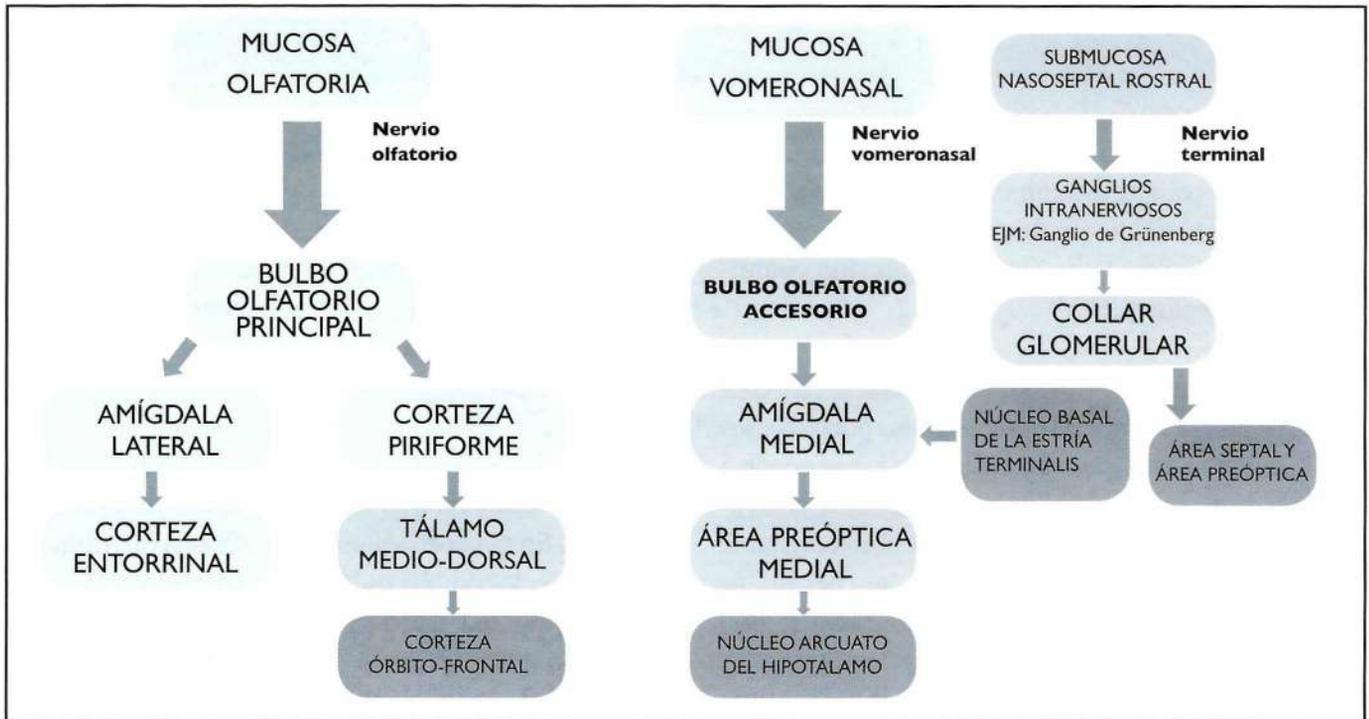


Figura 3. Conexiones aferentes nerviosas.

aspectos que lo diferencian de la función olfativa. La proyección sináptica intermedia se hace hacia los glomérulos del collar glomerular (del inglés *necklace glomeruli*), estructura conformada por congregados ganglionares dispuestos en la parte rostral del bulbo olfatorio accesorio y la proyección final integradora se efectúa hacia el área preóptica y septal.⁷⁵ Lo que se ha evidenciado en mamíferos inferiores es que los receptores TAAR están en el órgano submucoso de Grünberg y junto con el hecho de que se han detectado genes y pseudogenes para receptores TAAR en el genoma humano, surge la duda seria de la existencia de este órgano remanente en nuestra especie.^{66,68} El nervio terminal desde el punto de vista embriológico es el enclave de migración para las células gonadotropas hipotalámicas productoras de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), que se originan en la plácoda nasal. Esto último pues, reitera ante todo una relación filogénica entre la actividad feromonal y la función reproductiva-sexual.^{76,77}

Genética de la anosmia

La anosmia es la incapacidad parcial o total de ser sensible a moléculas específicas. Es posible que tal

defecto, al igual que en la ceguera neurosensorial, sea producto de un entrecruzamiento genético meiótico desigual (del inglés *crossing over*), lo que ocasionaría la formación de nuevos receptores híbridos y/o duplicación y/o deleción de genes codificantes de receptores olfativos, gustativos y odoríferos. Así, por ejemplo, se ha encontrado la ceguera al odor primario llamado almizcle, representado por una pentadecalactona (7% de los caucásicos no son sensibles y tal defecto no se ha hallado en personas negroides), al ácido isovalérico (1.4% de los caucásicos y 9.1% negroides no son sensibles), a los cianurales (probable patrón recesivo ligado a X), al N-butilmercaptano del hedor de las mofetas o zorrillos (posible herencia recesiva), a las flores de *fressia* (personas del este de Europa, 10% de los descendientes de británicos célticos y se considera baja en escandinavos, ingleses, daneses y 4% de los descendientes germanos) y al ácido isobutírico (defecto denominado Davinismo, en honor a Alfred Davis, quien la describió). Así mismo, existe habilidad genética para percibir acetona y metil-etil-cetona (MEK) y se ha encontrado una hipersensibilidad sensorial en ciertos individuos frente al compuesto volátil azufrado denominado como methanethiol, el cual se elimina en la orina en

particular tras el consumo de espárragos.

En relación con todo esto, el sistema olfatorio ha provisto un modelo de neurodesarrollo único, por cuanto existe un destino preciso para las proyecciones axonales que se originan en las NE sensoriales localizadas en el epitelio olfatorio, hacia NE específicas en los bulbos olfatorios. Esto revela un mapeo sensorio-sensitivo espacial muy refinado, donde hay patrones y pautas de navegación molecular para las NE. Este proceso no es restringido a los estados embrionarios por cuanto sucede durante toda la vida de los mamíferos. Varias moléculas secretadas y de membrana han sido implicadas en la guía y destino de las NE del epitelio olfatorio y vomeronasal, una de ellas bastante especializada, es secretada y se denomina *olfactorina*, producida a partir del gen UMODL1 (del inglés *uromodulin-like 1*).

Otra proteína secretada que juega un rol en este proceso es KALLIG1 (también denominada anosmina-1), la cual es deficiente por daño de un gen específico en el síndrome de Kallman, que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrofo hipotalámico y anosmia, y se explica porque las NE gonadotrópicas se originan en la plácoda nasal y luego migran. El síndrome de Kallman también pueden estar causado por daño genético del receptor FGFR1, la prokinetina 2 (PROK2) y el receptor tipo 2 para esta última (PROKR2).^{78,79}

FM y espermatogénesis

El receptor odorífero OR1D2 es vómero-nasal y testicular, se expresa en la superficie de los espermatozoides y es necesario para el proceso de quimiotaxis. TRP2 es esencial para la reacción acrosómica. La FM cuyo receptor es OR1D2 corresponde a una molécula fundamental en el olor de los lirios del valle denominada como "*bourgeonal*". Es curioso que un aldehído correspondiente al undecanal y característico del olor a pegante, compite en forma inhibitoria por OR1D2. Otro receptor feromonal con un comportamiento similar es OR23 (también denominado OR267-13) y sus ligandos en murinos

son moléculas pequeñas de naturaleza aldehído.⁸⁰ Este hallazgo sugiere la posibilidad de desarrollar pruebas nasales de fertilidad, además de que el citado receptor puede ser diana para nuevos fármacos anticonceptivos.^{81,82}

FM, sexualidad e inmunidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es un loci génico en el brazo corto del cromosoma seis cuya función principal radica en la histocompatibilidad y generación de respuesta inmune. Sin embargo, el CMH es una fuente proverbial de olores únicos e individuo-específicos que influyen el reconocimiento individual, preferencias de unión marital, comportamiento nichal y bloqueo selectivo de gestación en animales. Gran parte de estas funciones han sido difícil de reconocer en humanos debido al alto polimorfismo génico.

La función aparente del CMH al mediar uniones maritales es reducir la presencia de enfermedades en la progeñe al promover recombinación y como consecuencia diversidad genotípica y fenotípica en los HLA. También reduce el potencial de endogamia potencializadora de genes recesivos dañados.^{83,84}

El CMH ya ha sido implicado en funciones no inmunes en el sistema nervioso central, como el desarrollo y la plasticidad sináptica. Si a esto le sumamos al hecho de que los receptores del tipo V2 están acoplados con moléculas HLA no clásicas como M1/10, solo queda indagar sobre el papel del CMH en biología feromonal. El hallazgo más revelador es que los receptores V2 pueden unir FM peptídicas y que muchas de ellas son péptidos derivados del HLA. Otro dato interesante es que los genes codificantes del receptor OR2H3 y el cluster génico TAAR están en el CMH.

Como corolario se sugiere que el reconocimiento olfatorio y odorífero no está muy lejano del reconocimiento inmune y es probable que así como se hace instrucción tímica, también se haga una neural frente a aquello que en nuestro nicho ecológico se

reconoce como estatus social y sexual. El fenómeno feromonal es fascinante, así es significativo que las mujeres prefirieren a los hombres con HLA más disímil a los suyos propios, generando diversidad por la no consecución endogámica.^{85,86}

Algunas evidencias y hallazgos patobiológicos

Existe evidencia patobiológica llamativa pero aún no decantada al respecto del rol del OVN como blanco de sensibilidad química, lo que explicaría por qué ciertas alteraciones neuroendocrinas son desencadenadas por algunos tóxicos.⁸⁷ El OVN es una posible ruta de invasión y neurotrofismo por parte de ciertos herpesvirus.⁸⁸

Discusión e hipótesis: FM y socialización biológica

El término *vasana* ha sido dado a las FM que coordinan el quehacer social de una especie. Entonces, nuestro aire es trascendente no sólo por el oxígeno sino porque es el portador de una gama infinita de informaciones subjetivas. Sentimos placer al conocernos y reconocernos como parte de una entidad más amplia que nosotros y deriva de la función social propia de nuestra especie. El sustrato y orquestador neuroanatómico pilar de la socialización es la amígdala medial. Desde aquí se generan rutas de sinapsis con el núcleo de la amígdala basolateral y el núcleo *accumbens* para generar cambios en las improntas de memoria de aprendizaje y de comportamiento condicionado; las sinapsis con el núcleo de la amígdala central y el hipotálamo se encargan de generar respuestas neuroendocrinas y autonómicas. La agresión también es un fenómeno procesado por la amígdala, de tal manera que las FM pueden disparar reacciones neuroautonómicas y neuroendocrinas que sustenten los eventos psicósomáticos relacionados con el temor y el miedo, y por ende a respuestas de agresión. Así, el intercambio inconsciente de señales como los olores determinaría el carácter social del hombre. En este siglo se ha comenzado a desglosar el conocimiento del ser psíquico en lo relativo a su individualidad y son rechazables los abordajes científicos que no tengan en cuenta las relaciones

entre lo biológico y lo social, porque empobrece la comprensión de lo humano. La neurociencia y la neurobiología inician la acreditación del carácter social del hombre, sin tomar como punto de partida las ciencias sociales.⁸⁹ Hay evidencia del papel socializador familiarizante que podría tener el amamantamiento, por cuanto en la areola existen glándulas apocrinas productoras de FM.⁹⁰

Referencias

1. Aftel M. Pequeña historia del perfume: la alquimia de las escencias. Madrid: Paidós; 2002.
2. Proust M. En busca del Tiempo Perdido. Madrid: Alianza; 1992.
3. Cuevas C. El pensamiento del Islam. Madrid: Istmo; 1972.
4. Süskind P. El Perfume: historia de un asesino. Barcelona: Seix Barral; 2006.
5. Nobel Foundation [página en Internet]. Stockholm: The Foundation; c2008 [citado 4 Oct 2007]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/ <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/>
6. Berliner DL, Jennings-White C, Lavker RM. The human skin: fragrances and pheromones. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991 Oct;39(4B):671-9
7. Stensaas LJ, Lavker RM, Monti-Bloch L, Grosser BI, Berliner DL. Ultrastructure of the human vomeronasal organ. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991 Oct;39(4B):553-60.
8. Wilson EO. Sociobiology: the new synthesis. Cambridge: Harvard University Press; 1975.
9. Boch R, Shearer DA, Stone BC. Identification of isoamyl acetate as an active component in the sting pheromone of the honey bee. Nature. 1962 Sep 8;195:1018-20
10. Callow JA, Callow ME. Biofilms. Prog Mol Subcell Biol 2006;42:141-69.
11. Tittiger C. Functional genomics and insect chemical ecology. J Chem Ecol. 2004 Dec;30(12):2335-58
12. National Center for Biotechnology Information [página en Internet]. Bethesda: The Center; c2008 [actualizado 14 Abr 2008; citado 4 Oct 2007]. Mesh; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh> <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>>
13. Ledford H. Plant biology: the flower of seduction. Nature. 2007 Feb 22;445(7130):816-7
14. Sachs JL, Mueller UG, Wilcox TP, Bull JJ. The evolution of cooperation. Q Rev Biol. 2004 Jun;79(2):135-60

15. Sumpter DJ. The principles of collective animal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006 Jan 29;361(1465):5-22
16. Apfelbach R, Blanchard CD, Blanchard RJ, Hayes RA, McGregor IS. The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(8):1123-44.
17. Takahashi LK, Nakashima BR, Hong H, Watanabe K. The smell of danger: a behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(8):1157-67.
18. Sbarbati A, Osculati F. Allelochemical communication in vertebrates: kairomones, allomones and synomones. *Cells Tissues Organs.* 2006;183(4):206-19.
19. Brennan PA, Zufall F. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature.* 2006 Nov 16;444(7117):308-15.
20. Brennan PA, Kendrick KM. Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006 Dec 29;361(1476):2061-78.
21. Smith TD, Bhatnagar KP, Shimp KL, Kinzinger JH, Bonar CJ, Burrows AM, Mooney MP, Siegel MI. Histological definition of the vomeronasal organ in humans and chimpanzees, with a comparison to other primates. *Anat Rec.* 2002 Jun 1;267(2):166-76.
22. Evans CS. Accessory chemosignaling mechanisms in primates. *Am J Primatol.* 2006 Jun;68(6):525-44.
23. Mundy NI. Genetic basis of olfactory communication in primates. *Am J Primatol.* 2006 Jun;68(6):559-67.
24. Snowdon CT, Ziegler TE, Schultz-Darken NJ, Ferris CF. Social odours, sexual arousal and pairbonding in primates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006 Dec 29;361(1476):2079-89.
25. Nagasawa H, Kuniyoshi H, Arima R, Kawano T, Ando T, Suzuki A. Structure and activity of Bombyx PBAN. *Arch Insect Biochem Physiol.* 1994;25(4):261-70.
26. Breer H, Fleischer J, Strotmann J. The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci.* 2006 Jul;63(13):1465-75.
27. Witt M, Hummel T. Vomeronasal versus olfactory epithelium: is there a cellular basis for human vomeronasal perception? *Int Rev Cytol* 2006;248:209-59.
28. Bhatnagar KP, Smith TD. The human vomeronasal organ. V. An interpretation of its discovery by Ruysch, Jacobson, or Kolliker, with an English translation of Kolliker (1877). *Anat Rec B New Anat.* 2003 Jan;270(1):4-15.
29. Eisthen HL, Wyatt TD. The vomeronasal system and pheromones. *Curr Biol.* 2006 Feb 7;16(3):R73-4.
30. Witt M, Wozniak W. Structure and function of the vomeronasal organ. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:70-83.
31. Grus WE, Zhang J. Origin and evolution of the vertebrate vomeronasal system viewed through system-specific genes. *Bioessays.* 2006 Jul;28(7):709-18.
32. Abolmaali ND, Kühnau D, Knecht M, Köhler K, Hüttenbrink KB, Hummel T. Imaging of the human vomeronasal duct. *Chem Senses* 2001;26:35-9.
33. Knecht M, Lundström JN, Witt M, Hüttenbrink KB, Heilmann S, Hummel T. Assessment of olfactory function and androstenone odor thresholds in humans with or without functional occlusion of the vomeronasal duct. *hav Neurosci.* 2003 Dec;117(6):1135-41.
34. Radlanski RJ, Emmerich S, Renz H. Prenatal morphogenesis of the human incisive canal. *Anat Embryol (Berl).* 2004 Jul;208(4):265-71.
35. Wysocki CJ, Preti G. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004 Nov;281(1):1201-11.
36. Bhatnagar KP, Smith TD, Winstead W. The human vomeronasal organ: part IV. Incidence, topography, endoscopy, and ultrastructure of the nasopalatine recess, nasopalatine fossa, and vomeronasal organ. *Am J Rhinol.* 2002 Nov-Dec;16(6):343-50.
37. Witt M, Georgiewa B, Knecht M, Hummel T. On the chemosensory nature of the vomeronasal epithelium in adult humans. *Histochem Cell Biol.* 2002 Jun;117(6):493-509.
38. Smith TD, Bhatnagar KP. The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat.* 2000 Oct;197 Pt 3:421-36.
39. Bhatnagar KP, Smith TD. The human vomeronasal organ. III. Postnatal development from infancy to the ninth decade. *J Anat.* 2001 Sep;199(Pt 3):289-302.
40. Schober JM, Pfaff D. The neurophysiology of sexual arousal. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:445-61.
41. Bhutta MF. Sex and the nose: human pheromonal responses. *J R Soc Med.* 2007 Jun;100(6):268-74.
42. Sigerist H. *Hitos en la historia de la salud pública.* 5ª. ed. Madrid: Siglo XXI; 1998.
43. Grosser BI, Monti-Bloch L, Jennings-White C, Berliner DL. Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone. *Psychoneuroendocrinology.* 2000 Apr;25(3):289-99.
44. Wysocki CJ, Beauchamp GK. Ability to smell androstenone is genetically determined. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984 Aug;81(15):4899-902.
45. Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Oct;86(20):7976-8.
46. Jahanfar S, Awang CH, Rahman RA, Samsuddin RD, See CP. Is 3alpha-androstenol pheromone related to menstrual synchrony? *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007 Apr;33(2):116-8.
47. Cutler WB, Genovese E. Pheromones, sexual attractiveness and quality of life in menopausal women. *Climacteric.* 2002 Jun;5(2):112-21.
48. McCoy NL, Pitino L. Pheromonal influences on socio-sexual behavior in young women. *Physiol Behav.* 2002 Mar;75(3):367-75.

49. Thorne F, Neave N, Scholey A, Moss M, Fink B. Effects of putative male pheromones on female ratings of male attractiveness: influence of oral contraceptives and the menstrual cycle. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Aug;23(4):291-7.
50. Friebely J, Rako S. Pheromonal influences on sociosexual behavior in postmenopausal women. *J Sex Res.* 2004 Nov;41(4):372-80.
51. Villemure C, Bushnell MC. The effects of the steroid androstadienone and pleasant odorants on the mood and pain perception of men and women. *Eur J Pain.* 2007 Feb;11(2):181-91.
52. Berglund H, Lindström P, Savic I. Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 23;103(21):8269-74.
53. Martins Y, Preti G, Crabtree CR, Runyan T, Vainius AA, Wysocki CJ. Preference for human body odors is influenced by gender and sexual orientation. *Psychol Sci.* 2005 Sep;16(9):694-701.
54. Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett.* 1994 Oct 31;354(1):7-11.
55. García GA, Clavijo D, Mejía O, García A, Vittorino M, Casadiego C, Hernández S, Cobos C, Tovar J, Rey C, Zamudio C. Aspectos biomédicos de la familia de las lipocalinas. *Universitas Médica.* 2007 Abr;48(2):118-28.
56. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet JC, Henry C, Blon F, Trotier D, Pernollet JC. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *istry.* 2002 Jun 11;41(23):7241-52.
57. Beynon RJ, Hurst JL. Urinary proteins and the modulation of chemical scents in mice and rats. *Peptides.* 2004 Sep;25(9):1553-63.
58. Briand L, Trotier D, Pernollet JC. Aphrodisin, an aphrodisiac lipocalin secreted in hamster vaginal secretions. *Peptides.* 2004 Sep;25(9):1545-52.
59. Sbarbati A, Osculati F. A new fate for old cells: brush cells and related elements. *Anat.* 2005 Apr;206(4):349-58.
60. Zarzo M. The sense of smell: molecular basis of odorant recognition. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007 Aug;82(3):455-79.
61. Venkatchalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:387-417.
62. Feldmesser E, Olender T, Khen M, Yanai I, Ophir R, Lancet D. Widespread ectopic expression of olfactory receptor genes. *BMC Genomics.* 2006 May 22;7:121.
63. Rouquier S, Giorgi D. Olfactory receptor gene repertoires in mammals. *Mutat Res.* 2007 Mar 1;616(1-2):95-102.
64. National Center for Biotechnology Information [página en Internet]. Bethesda: The Center; c2008 [citado 4 Oct 2007]. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&itool=toolbar> <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&itool=toolbar>>
65. Hugo-international.org [página en Internet]. London: The Human Genome Organisation; c2004-05 [citado 10 Oct 2007]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.htm>
66. Chiellini G, Frascarelli S, Ghelardoni S, Carnicelli V, Tobias SC, DeBarber A, Brogioni S, Ronca-Testoni S, Cerbai E, Grandy DK, Scanlan TS, Zucchi R. Cardiac effects of 3-iodothyronamine: a new aminergic system modulating cardiac function. *FASEB J.* 2007 May;21(7):1597-608.
67. Fleischer J, Schwarzenbacher K, Breer H. Expression of trace amine-associated receptors in the Grueneberg ganglion. *Chem Senses.* 2007 Jul;32(6):623-31.
68. Hashiguchi Y, Nishida M. Evolution of trace amine associated receptor (TAAR) gene family in vertebrates: lineage-specific expansions and degradations of a second class of vertebrate chemosensory receptors expressed in the olfactory epithelium. *Mol Biol Evol.* 2007 Sep;24(9):2099-107.
69. Domínguez-Salazar E, Portillo W, Baum MJ, Bakker J, Paredes RG. Effect of prenatal androgen receptor antagonist or aromatase inhibitor on sexual behavior, partner preference and neuronal Fos responses to estrous female odors in the rat accessory olfactory system. *Physiol Behav.* 2002 Mar;75(3):337-46.
70. Kaminski RM, Marini H, Ortinski PI, Vicini S, Rogawski MA. The pheromone androstenol (5 alpha-androst-16-en-3 alpha-ol) is a neurosteroid positive modulator of GABAA receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 May;317(2):694-703.
71. Johnson BA, Leon M. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *J Comp Neurol.* 2007 Jul 1;503(1):1-34.
72. Quiñones-Hinojosa A, Chaichana K. The human subventricular zone: a source of new cells and a potential source of brain tumors. *Exp Neurol.* 2007 Jun;205(2):313-24.
73. Kay LM, Sherman SM. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci.* 2007 Feb;30(2):47-53.
74. Dulac C, Wagner S. Genetic analysis of brain circuits underlying pheromone signaling. *Annu Rev Genet* 2006 Dec;40:449-67.
75. Storan MJ, Key B. Septal organ of Gruneberg is part of the olfactory system. *J Comp Neurol.* 2006 Feb 10;494(5):834-44.
76. Duque Parra J, Duque Parra CA. Nervio terminal: el par craneal cero. *MedUNAB* 2006 Dec;9(3):246-9.
77. Schwarting GA, Wierman ME, Tobet SA. Gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. *Semin Reprod Med.* 2007 Sep;25(5):305-12.
78. Holbrook EH, Leopold DA. An updated review of clinical olfaction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;14(1):23-8.
79. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, González-Martínez D, Boulox PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res.* 2007;67(5):231-42.

80. Spehr M, Schwane K, Riffell JA, Zimmer RK, Hatt H. Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 May 16;250(1-2):128-36.
81. Spehr M, Hatt H. hOR17-4 as a potential therapeutic target. *Drug News Perspect.* 2004 Apr;17(3):165-71.
82. Spehr M, Hatt H. A potential role of odorant receptor agonists and antagonists in the treatment of infertility and contraception. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005 Apr;6(4):364-8.
83. Gilad Y, Bustamante CD, Lancet D, Pääbo S. Natural selection on the olfactory receptor gene family in humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):489-501.
84. Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):175-9.
85. Olson R, Dulac C, Bjorkman PJ. MHC homologs in the nervous system--they haven't lost their groove. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Jun;16(3):351-7.
86. Slev PR, Nelson AC, Potts WK. Sensory neurons with MHC-like peptide binding properties: disease consequences. *Curr Opin Immunol.* 2006 Oct;18(5):608-16.
87. Greene GJ, Kipen HM. The vomeronasal organ and chemical sensitivity: a hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2002 Aug;110 Suppl 4:655-61.
88. Mori I, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005 Mar 30;334(1):51-8.
89. Synnott A. Sociologia del olor. *Rev Mex Sociol* 2003 Abr;65(2):431-464.
90. Spencer NA, McClintock MK, Sellergren SA, Bullivant S, Jacob S, Mennella JA. Social chemosignals from breastfeeding women increase sexual motivation. *Horm Behav.* 2004 Sep;46(3):362-70.



INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES

Jorge Cabarca Montemiranda MD*

Resumen

Es importante comprender los mecanismos de defensa de la cavidad abdominal así como sus diferentes células residentes y funciones diversas ante una agresión, para generar una respuesta inflamatoria peritoneal temprana y tardía a la infección. Conocer la diferente flora gastrointestinal permite entender la etiología y agentes causales de los procesos inflamatorios e infecciosos intrabdominales. La clasificación y diagnóstico adecuados permiten establecer un tratamiento apropiado, tanto en el manejo antibiótico como el quirúrgico; los diferentes tipos de laparotomía para limpieza de la cavidad peritoneal permiten un mejor control de la infección y evitar posibles complicaciones que progresan hacia una respuesta inflamatoria sistémica y una disfunción multiorgánica. El presente artículo trata de abarcar dichos temas con el fin de tener adecuados conocimientos para el manejo de las infecciones intrabdominales. *Materiales y métodos:* se realizó una búsqueda en la literatura utilizando las palabras claves en *Medline, Cochrane y Pubmed*, además de textos guías. *Resultados:* de los numerosos artículos se seleccionaron los que se mencionan al final en las lecturas recomendadas.

Palabras clave: absceso intraabdominal, sepsis, peritonitis, antibióticos, flora intestinal.

Abreviaturas: IIA, infección intrabdominal; TBX, tromboxano; PGD, prostaglandinas; IL, interleuquina; IGF, factores de crecimiento de insulina; FNT, factor de necrosis tumoral; PT, peritoneo; CABD, cavidad abdominal.

Abstract

It is important to understand the defense mechanisms of the abdominal cavity as well as the various resident cells and their diverse functions upon aggression to generate early and late peritoneal inflammatory responses to infection. Knowledge on the bacteria which constitute the intestinal flora allows identifying the etiology and causative agents of the inflammatory processes and intra-abdominal infections. An adequate classification and diagnosis enables an appropriate therapeutic approach both as antimicrobial therapy as well as surgery. Different types of laparotomy incisions for peritoneal cleaning provide better infection control and prevent possible complications and progression to systemic inflammatory response and multiple organ failure. This review tries to cover these topics in order to provide with sufficient knowledge to treat intra-abdominal infections. *Materials and Methods:* a search of literature in *Medline, Cochrane and Pubmed* was conducted using key words and guide texts. *Results:* the articles selected, among many, are mentioned at the end of this paper in the recommended reading list.

Key Words: intra-abdominal abscess, sepsis, peritonitis, antibiotics, intestinal flora.

Fecha recibido: noviembre 14 de 2007-Fecha aceptado: enero 9 de 2008

* Residente de ginecología y obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

Mecanismos de defensa de la CABD

El PT pertenece a una familia de tejidos conocidos como serosas. Se acepta que tiene la misma área que la piel, con un promedio de 177 cm² /k. Está diseñada para combatir la invasión bacteriana mediante tres mecanismos: 1) separación de bacterias por medio de los estomas diafragmáticos, 2) exudación celular y fagocitosis y 3) secuestro de bacterias y formación de abscesos. La exposición del PT a una bacteria promueve la respuesta de defensa tanto innata como adquirida en un sistema secuencial y coordinado de interacciones de células mesenquimales del sistema inmune y no inmune.

Células de la CABD

1. *Macrófagos*: el PT contiene macrófagos en diferentes estados de activación. Cuando no hay infección existe una pequeña población (10³-10⁴), que varía de un individuo a otro. Ante un estímulo crónico migran al peritoneo macrófagos cada vez más inmaduros, posiblemente por la pérdida continua por drenaje, acompañada por el incremento en la habilidad de sintetizar citoquinas inflamatorias. Ante un estímulo inflamatorio agudo, la infiltración y acumulación de

estas células en la cavidad peritoneal tiene un máximo a las 24 horas del comienzo del influjo de neutrófilos. Secretan al menos 80 diferentes tipos de productos incluyendo factores de coagulación, componentes de la cascada del complemento, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento, eicosanoides y prostanoïdes, especies de reactantes de oxígeno y proteínas de matriz extracelular entre otras. Liberan productos de ciclooxigenasa y lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico: TXB₂ y PGE₂. Durante una peritonitis los macrófagos residentes producen citoquinas proinflamatorias (IL-1_B, TNF alfa).

2. *Mesotelio*: la barrera mesotelial es la interfase entre la sangre y la cavidad serosa; las microvellosidades y vesículas picnóticas cambian su número ante una variedad de estímulos y agentes químicos y la abundancia de microvellosidades en la superficie apical incrementa en forma notable la función de superficie del PT. Estas células se pueden diferenciar de las endoteliales y macrófagos de los tejidos por la morfología y los receptores de membrana (**Tabla 1**).

Las células mesoteliales expresan ICAM-1 y V-CAM en la superficie que incrementan la exposición a TNF alfa e IFN gama. Las endoteliales no expresan

Tabla 1. Diferencias entre mesotelio, endotelio y macrófagos

	Células mesoteliales	Endotelio	Macrófagos peritoneales
MICROFILAMENTOS			
Citoqueratina 8	+	-	-
Citoqueratina 18	+	-	-
Vimentin	+	+	-
ANTÍGENOS PRO-COAGULANTES			
Factor VIII	-	+	-
RECEPTORES DE ADHESIÓN			
ICAM-1/CD54			
ICAM-2/CD102	+	+	+
V-CAM/CD106	-	+	+
E-selectina	+	+	-
B ₁ integrinas	-	+	-
B ₂ integrinas	+		+
B ₃ integrinas	-		+
	+		
MARCADORES DE LEUCOCITOS			
CD16	-		+
HLA-DA	-		+

ICAM-2 o E-selectina. Las mesoteliales del PT sintetizan citoquinas pro-inflamatorias (G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8) y factores de crecimiento (TGFbeta, IGF-II), que aumentan durante un estímulo inflamatorio o infeccioso. En presencia de citoquinas derivadas de macrófagos (IL-1beta, TNFalfa) el mesotelio produce IL-1alfa e IL-2 bioactivos, así como otras quimiocinas, proteína quimiotáctica de monocitos (MPC-1), proteína inflamatoria de macrófagos y RANTES (regulación sobre la activación de la expresión y secreción de células T), pero no citoquinas derivadas de células T. Además, expresan receptores para IGF-I e IGF-II así como de insulina y transcritores de RNA para IGF-II, sugiriendo que pueden funcionar como factor de crecimiento autocrino y paracrino para modular el crecimiento de estas células.

3. *Linfocitos*: se encuentran en los sitios lechosos del epipiñón, el fluido peritoneal y el drenaje de nódulos linfáticos. Esto sugiere que el PT puede proveer un microambiente que favorece la expansión y acumulación de un grupo particular de células T o podría servir como un sitio para diferenciación de ellos independiente del timo. En efecto, el líquido peritoneal contiene una población heterogénea de células con capacidad para detectar virus y bacterias. Los distintos subtipos de células B de fenotipos CD5 son raras en la sangre o nódulos linfáticos pero comunes en el PT en especial en el epiplón fetal. Por encima del 65% de las células B peritoneales expresan antígenos de superficie CD5, lo cual permite repoblar la lámina propia intestinal con células productoras de IgA y contribuye con la mayoría de IgM sérica. Entre sus funciones está la respuesta a lipopolisacáridos T independientes (*M. meningitidis capsulado*, *H. influenza* y *S. pneumoniae*). Entre 7 y 8% de la población de linfocitos peritoneales son células *natural killers* (CD3, CD7, CD16, CD56) aunque la mayoría son CD2 (42%).

En áreas donde se acumulan macrófagos en gran número, el epiplón aparece engrosado al contener puntos lechosos que migran a la CABD. Varios hechos caracterizan esa alta capilaridad de las estructuras

omentales, como su posición bajo el mesotelio y su forma glomerular. El drenaje linfático peritoneal sigue un circuito separado que no está conectado con el sistema del conducto torácico. Durante un proceso inflamatorio peritoneal los sitios lechosos constituyen la mayor ruta por la cual los leucocitos migran dentro de la CABD. El conducto torácico es parte del circuito normal de recirculación de ciertas poblaciones de linfocitos y contiene enorme cantidad de estas células, las cuales pueden ser distribuidas en el sistema linfático intestinal.

Respuesta inflamatoria temprana peritoneal a la infección

La interacción entre el mesotelio y los macrófagos juega un papel central en la respuesta inicial a la infección peritoneal (fase de iniciación) así como durante la fase de amplificación para el control del reclutamiento de leucocitos y en los estadios tempranos de resolución (fase de curación).

El papel primario del mesotelio es amplificar e iniciar la respuesta peritoneal a la invasión de microorganismos mediante activación de la secreción de IL-8. Por otro lado, los macrófagos sintetizan y liberan IL-1 β , y FNT-*a* en presencia de bacterias o sus productos, lo cual libera citoquinas e icosanoides en la cavidad a través del mesotelio. El estrecho contacto entre el peritoneo parietal, visceral y epiplón, resultado de la respiración y peristalsis intestinal, facilita la intercomunicación entre las células.

Después de la inoculación intraabdominal, el fluido es filtrado hacia el peritoneo y la tasa de absorción depende del tamaño del inóculo. Partículas y células (por encima de 1 μ m de diámetro) se remueven a través de estomas y se llevan por los canales linfáticos del diafragma al conducto torácico y a la circulación sanguínea en doce minutos con cada excursión diafragmática. La presencia de una unión de fibrina resulta en la saturación de las estomas disminuyendo la absorción trans-diafragmática. Además, otros factores influyen en la habilidad de la CABD para absorber grandes cantidades de bacterias y detritus,

tales como la relación entre la presión intratorácica e intraabdominal, la presencia de ascitis, íleo y la postura del paciente.

La estimulación con citoquinas derivadas de macrófagos, LPS de bacterias, IFN- δ derivado de células-T o la combinación de estos, estimula la síntesis de RNAm y la expresión de quimiocinas por el mesotelio. La IL-8 es un potente quimioatrayente de neutrófilos y una de las primeras quimiocinas (24 horas) asociada con la superficie de la membrana basal de las células mesoteliales del PT. La MCP-1 y MIP-1 α se liberan después en la membrana apical de las células mesoteliales y son las mayores quimioatrayentes de monocitos (más de 24 horas) en la cavidad peritoneal.

El paso de proteínas durante la peritonitis bacteriana está relacionada con el contenido de prostaglandinas en el líquido peritoneal. Las citoquinas derivadas de macrófagos incrementan la expresión de ambas formas de ciclooxigenasa (Cox-1, Cox-2) en células mesoteliales dirigiendo la producción de 6-ceto-PGF1 y PGE2. De otra parte, los macrófagos estimulados por bacterias incrementan la generación de leucotrienos dependiente de lipooxigenasa (LTB4, un gran quimioatrayente de neutrófilos). Durante una peritonitis se producen prostaglandinas vasodilatadores locales que contribuyen a la hiperemia y exudación de proteínas (albúmina y fibrina) por incremento de la permeabilidad post-capilar.

El proceso inflamatorio aumenta, en la superficie del endotelio y mesotelio, moléculas que sostienen la adhesión y migración de leucocitos. Las células mesoteliales expresan altos niveles de receptores de adhesión de la superfamilia de inmunoglobulinas ICAM/CD54 y VCAM/CD106, las cuales son ligandos de integrinas de los leucocitos CD11a/CD18 (linfocitos) y CD11b/CD18 (neutrófilos y macrófagos). Además, las células mesoteliales también expresan PECAM-1/CD31, que es esencial para que los neutrófilos crucen el endotelio a través de la matriz extracelular y del espacio submesotelial a la cavidad peritoneal a través de las uniones mesoteliales intercelulares.

Durante la amplificación de la respuesta inflamatoria temprana del PT a la invasión bacteriana, el exudado rico en fibrina pasa a la cavidad abdominal produciendo un tercer espacio, cuya presencia es esencial para el secuestro inicial de bacterias mediante el depósito de fibrina entre el peritoneo visceral y parietal, con la formación de adherencias organizadas y abscesos. La presencia de fibrina se debe en parte a la inactivación de la fibrinólisis durante la peritonitis. Varias células peritoneales pueden expresar factor tisular y actividad procoagulante debido al daño celular y el estímulo bacteriano. La interacción de neutrófilos con células mesoteliales activas libera proteasas oxígeno oxidativas, las cuales son las responsables de las alteraciones agudas observadas en la función de la membrana peritoneal.

Respuesta tardía a la infección peritoneal

El flujo de neutrófilos a la cavidad peritoneal causa un incremento en el número de monocitos que se diferencia muy rápido en macrófagos y son las células predominantes en el peritoneo en la resolución de la injuria quirúrgica y en el proceso de curación. En este estado los factores de crecimiento derivados de macrófagos, como el de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), de fibroblastos (FGF), de crecimiento epidérmico (EGF) y el parecido a insulina (IGF-I), estimulan la proliferación y expresión de diferentes funciones sobre una variedad de células en especial fibroblastos y mesotelio. El EGF y el FGF están involucrados en la transición de células mesoteliales de la fase Go a la S, mientras que el IGF-I estimula la proliferación al afectar la transición de la S a la M. Esto sirve como señal para direccionar la reepitelización peritoneal y los procesos de reparación de los tejidos desde la matriz extracelular.

El factor β de crecimiento transformador derivado del mesotelio es una poderosa señal quimiotáctica de fibroblastos que induce un profundo efecto sobre el dermatan sulfato. Además las células mesoteliales son el blanco del TGF- β , que potencia el reconocimiento de la actividad fibrinolítica y la acumulación de PAI-1. La fibrinólisis peritoneal es esencial para la

prevención de adherencias y la resolución de exudados fibrosos. Varios factores potencian la formación de adherencias durante la infección intraabdominal, tales como el sangrado, ciertos procedimientos quirúrgicos sobre órganos sólidos (páncreas e hígado), cirugías extensas e injurias como la peritonitis. Si la agresión persiste, la actividad fibrinolítica se suprime y los depósitos de fibrina se organizan mediante neo-angiogénesis y depósito de colágeno.

La formación de abscesos es la última fase patológica en la evolución de las infecciones intraabdominales. Contienen una flora polimicrobiana consistente en anaerobios obligados y especies facultativas, y pueden reproducirse en forma experimental con polisacáridos de *Bacteroides fragilis*. Se han detectado dos componentes polisacáridos en su cápsula, el A (PSA) y el B (PSB) esenciales en la prevención y formación de abscesos. Ambos polisacáridos inducen la producción de IL- β y FNT- α por células mesoteliales, IL-8 por polimorfonucleares e IL-10 por macrófagos y linfocitos peritoneales. Esta última es una potente citoquina inmunorreguladora tipo Th2 la que interviene en la respuesta inmune y parece ser efectiva en la secreción primaria de inmunoglobulinas.

Ecología microbiológica de la flora gastrointestinal

El tracto gastrointestinal normal contiene más de 400 especies de bacterias en íntima proximidad con la compleja red del tejido inmunológico y sirve como importante órgano de homeostasis inmune. Las alteraciones en la flora nativa han sido implicadas en la patogénesis de diversos grupos de desórdenes de dicha homeostasis como la cirrosis, tiroiditis autoinmune y artritis. La flora del tracto gastrointestinal normal se incrementa en número y diversidad del extremo proximal al distal. Los patrones de colonización difieren en los diferentes sitios anatómicos. En la cavidad oral predominan los organismos gram positivos y anaerobios, el estómago y la parte proximal del intestino son relativamente estériles y numerosos organismos gram negativos aumentan en la parte distal del intestino. Los anaerobios aparecen en el colon.

La flora gastrointestinal comprende la relación de tres poblaciones microbianas. La autóctona comprende a aquellas que aparecen durante la evolución del animal, la microbiótica consiste en los microorganismos del ambiente natural en el cual establecen residencia todos los miembros de la especie; estos dos grupos constituyen la flora nativa y se diferencian de los patógenos que se adquieren del ambiente y son capaces de establecer residencia en el tracto digestivo y producir enfermedades con alteración sistémica.

La flora nativa del tracto gastrointestinal se distribuye en dos compartimientos, el epitelio y el lumen. Algunos organismos atacan la mucosa intestinal, mientras otros viven en suspensión en el moco sobre el epitelio. Las variaciones en la composición de esta flora reflejan la complejidad de las interacciones entre organismo y huésped, lo cual mantiene la estabilidad biológica de la flora nativa. La simbiosis entre la colonización de microorganismos y el microambiente local asegura la estabilidad de la flora y sirve para inhibir la colonización de la mucosa por gérmenes potencialmente patógenos, fenómeno conocido como “resistencia a la colonización”.

Los organismos libres en el lumen intestinal son más accesibles para muestras pero son menos representativos del componente estable de la flora nativa. Los estudios bacteriológicos de la flora gastrointestinal emplean una de estas tres técnicas de cultivo: la superficie de la mucosa de porciones accesibles (orofaringe y recto), la de fluidos o material expelido por el aparato digestivo o la muestra del contenido intestinal obtenido por dispositivos. Todos presentan inconvenientes para reflejar la verdadera flora GI.

a) *Flora orofaríngea*: consiste en esencia de *Streptococcus*, *Actinomyces* y anaerobios. Los gram negativos solo se encuentran en 6% de individuos sanos, pero sube a 75% en enfermos críticos hospitalizados; tal colonización es un factor de riesgo para desarrollar infección nosocomial del tracto respiratorio.

b) *Flora gástrica*: el estómago por lo regular es estéril o poblado con organismos como *Streptococcus*,

Lactobacillus y cocos anaerobios; su número rara vez excede 10^3 UFC/ml. La *Candida* se halla en cerca del 30% de individuos normales y en una porción similar en pacientes con úlcera gástrica. El *Helicobacter pylori* se considera como un componente de la flora de la mucosa del estómago en algunos individuos normales y juega un papel importante en la patogénesis de las gastritis, úlcera péptica y posiblemente en enfermedad maligna del estómago. La acidez es el factor responsable de mantener el estado de relativa esterilidad.

c) *Flora del intestino delgado*: se incrementa en forma cualitativa y cuantitativa de extremo proximal a distal; la bacteriología del duodeno es similar a la del estómago, mientras que la flora del íleon terminal es en esencia la misma del ciego. Los cocos gram negativos y los anaerobios se incrementan a lo largo del íleon con concentraciones de 10^5 a 10^8 UFC/mL en la porción terminal. No se encuentran virus.

c) *Flora colónica*: es una compleja mezcla de alrededor de 400 diferentes especies microbianas, con una relación anaerobios/aerobios de 1000 a 1. La concentración de bacterias en las heces puede exceder 10^{10} UFC/mL, los especímenes obtenidos por aspiración del contenido del colon al momento de una laparotomía son dos a tres unidades logarítmicas más bajas. La *Candida* es un poco más común en las heces que en el intestino delgado y puede aislarse en 65% de las muestras. Los cultivos de la mucosa del colon y del intestino delgado reflejan la realidad del contenido luminal. La flora colónica incluye organismos espirales predominantes, favorecidos por su motilidad, la tensión de oxígeno local y la acidez de la mucina.

Establecimiento y persistencia de la flora nativa

El tracto gastrointestinal del feto es estéril. El *Streptococcus* y la *E. coli* aparecen durante los primeros días de nacimiento, su número es alto en niños sin alimentación materna. Los anaerobios tales como el *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides* serán evidentes en la primera semana. El *Streptococcus*,

Bifidobacteria y *E.coli* son dominantes a las dos semanas. Las concentraciones de cocos anaerobios gram positivos, *Bacteroides* y *Clostridium* se incrementan por encima de los dos años y la composición fecal es similar a la del adulto.

Regulación de la microbiología normal

La estabilidad de la flora gastrointestinal se mantiene mediante mecanismos fisiológicos, microbiológicos e inmunológicos; su alteración puede inducir patrones anormales de colonización. La *acidez gástrica* es la principal responsable de la relativa esterilidad del estómago y el tracto gastrointestinal superior. Los organismos gram negativos son más susceptibles a su efecto bactericida. Al reducir el número de organismos en el duodeno y yeyuno, la acidez gástrica también regular la flora microbiana del intestino delgado.

El metabolismo de los *ácidos biliares* está regulado por los microorganismos intestinales, convirtiéndolos de primarios en secundarios y desconjugándolos en la luz intestinal. Los ácidos cólico y desoxicólico inhiben el crecimiento de enterococos, bacteroides y lactobacilos *in vitro*, mientras los ácidos biliares conjugados carecen de actividad inhibitoria. El papel de la bilis en la ecología microbiológica intestinal aun es incierto, aunque se ha sugerido que la influencia más importante es la prevención de la colonización por organismos que por lo regular no se encuentran en el tracto gastrointestinal.

En cuanto a la *motilidad intestinal*, el tránsito rápido por el estómago y el intestino delgado influye no solo en el número de organismos sino en su composición. La estasis está relacionada con el incremento en la concentración de anaerobios. La obstrucción intestinal resulta en un incremento significativo en la densidad de la flora del estómago y del intestino delgado. La flora microbiana del intestino influencia la motilidad. Diversos estudios han mostrado que el vaciamiento gástrico y la motilidad son mayores en animales con flora intacta que en animales libres de bacterias; el mecanismo de este efecto es desconocido.

Factores microbiológicos

Los mecanismos por los cuales la flora autóctona regula los patrones de colonización gastrointestinal son complejos y no están bien definidos. El concepto de *resistencia a la colonización* describe la influencia inhibitoria ejercida por la flora nativa sobre la presencia de organismos extraños. Se ha definido desde el punto de vista cuantitativa como el número de organismos requeridos para establecer colonización fecal a un nivel mayor de 10^3 UFC/mL, en el 50% de los animales expuestos y en forma cualitativa como el mecanismo biológico responsable para la prevención de colonización anormal por microorganismos patógenos. Se ha demostrado que el papel de la flora nativa para estabilizar la ecología microbiana del intestino se interrumpe ante la administración de antibióticos, como sucede en la colitis por *C.dificile*.

La producción de *factores antimicrobianos* por la flora nativa pueden inhibir o promover el crecimiento de otros organismos. Algunos ácidos grasos volátiles originados por bacterias anaerobias, en especial el ácido butírico, inhiben el crecimiento de anaerobios facultativos y parece jugar un papel importante en la regulación del número de *E. coli*, así como en la prevención del establecimiento de patógenos exógenos como la *Shigella*. La disminución de la concentración de los ácidos volátiles está asociada con la menor resistencia a la colonización de organismos anaerobios facultativos exógenos y endógenos. Una amplia variedad de bacterias gram negativas y positivas producen una serie de sustancias conocidas como *bacteriocinas*, las cuales inhiben el crecimiento de otras cepas. La colicina elaborada por *E. coli* es la más conocida para inhibir el crecimiento de otros organismos gram negativos. Los lactobacilos ejercen una influencia inhibitoria sobre el crecimiento de un número de especies bacterianas incluyendo *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella* y *Clostridium*. Los lactobacilos producen antibióticos naturales como acidophilin y bulgarican, así como peróxido de hidrógeno, los cuales inhiben el crecimiento de *S. aureus* y *Pseudomonas*, sin embargo también esti-

mula la producción de anticuerpos IgA específicos para patógenos potenciales como *S.typhi*.

Regulación inmunológica de la flora nativa

La flora nativa ejerce una significativa influencia sobre la homeostasis del sistema inmune. La *inmunoglobulina A (IgA)* es un producto de las células epiteliales liberada hacia la luz intestinal. Aunque las células B del tejido linfóide del intestino es el sitio de su síntesis, la secreción es mayor en la circulación venosa portal que en la sistémica, sugiriendo que los tejidos que drenan a la sangre portal son los mayores sitios de producción. La función primaria biológica de la IgA es la prevención de la adhesión bacteriana a las células epiteliales. En el esputo inhibe la unión de *pseudomona* a las células epiteliales de la tráquea, así como la IgA urinaria ejerce un efecto inhibitorio similar con la unión de *E. Coli* a las células de la vejiga. La inmunidad mediada por células parece tener poco influencia en los patrones de colonización. Las células de Paneth encontradas en las criptas de Lieberkuhn juegan un papel significativo en la defensa antibacteriana del intestino delgado.

Flora nativa e infección intraabdominal: la peritonitis primaria sigue dos rutas: ascenso rápido desde el tracto genital inferior en mujeres y traslocación a través de una mucosa intestinal intacta en la cirrosis. En el último caso, los cambios en la composición de la flora del intestino proximal intervienen en la predisposición de dicha traslocación, como también sucede en la colonización e infección de tejido necrótico periférico en la infección pancreática. La peritonitis secundaria resulta de una alteración en la integridad de la pared intestinal, exponiendo la cavidad peritoneal al amplio espectro de organismos residentes en el tracto gastrointestinal. La peritonitis terciaria, definida como la presencia de infección recurrente después del aparente manejo adecuado de una peritonitis primaria o secundaria, está asociada con una población diferente de flora microbiana. Las especies infectantes más comunes son *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Cán-*

didá, Enterococcus y Pseudomona, que son los frecuentes en el tracto gastrointestinal de pacientes críticamente enfermos.

Peritonitis y sepsis intra-abdominal

La peritonitis y la infección intra-abdominal no son lo mismo. La primera significa inflamación del peritoneo o parte de él por múltiples elementos como bacterias, hongos, virus, talco, fármacos, granulomas o cuerpos extraños. La segunda es la infección local del peritoneo secundaria a bacterias u hongos y se denomina sepsis intraabdominal al mismo proceso pero con una respuesta sistémica. Esta tiene dos grandes presentaciones, la primera es la peritonitis que a su vez se divide en primaria, secundaria y terciaria; la segunda es la formación de abscesos, que se caracteriza por el aislamiento del proceso infeccioso del resto de la cavidad.

Clasificación de las infecciones intraabdominales

Peritonitis primaria: es la inflamación originada en una posible fuente extraperitoneal, con frecuencia por diseminación hematogena. Se debe al deterioro de las defensas inmunitarias del huésped y por lo general es monomicrobiana. El 70% las ocasiona *E. Coli*, 10 a 20% cocos gram positivos y 10% anaerobios. El manejo por lo regular incluye tratamiento médico con antibióticos y administración de líquidos. En caso de no mejorar, el paciente debe llevarse a cirugía.

Peritonitis secundaria: se clasifica en aguda por perforación, postoperatoria y postraumática. La primera es la más común y casi el 80% se debe a lesiones necróticas del tubo digestivo. Entre las causas de perforación se encuentra la úlcera péptica, la inflamación y necrosis del intestino y la apendicitis. Alrededor del 22% son secundaria a inflamación del colon (diverticulitis y colitis) y con menor frecuencia a perforaciones por cáncer, hernia encarcelada o invaginación.

La peritonitis post-operatoria: se presenta en 10 a 20% de las intervenciones quirúrgicas del abdomen. Se debe a la filtración o dehiscencia de la anastomosis

de la línea de sutura. Se hace evidente entre el quinto o sexto día y causa alta mortalidad. El contenido intestinal infectado y las enzimas proteolíticas pasan a la cavidad peritoneal inflamándola y produciendo la respuesta local y sistémica. Puede ocurrir que las anastomosis y las suturas estén intactas y se encuentre una peritonitis residual por diversas causas, entre estas el drenaje inadecuado del foco séptico inicial o en la incapacidad defensiva del peritoneo para controlar el problema.

Después de un trauma cerrado se puede encontrar peritonitis causada por lesiones intraabdominales no identificadas, como ruptura del mesenterio con pérdida de la irrigación del intestino delgado o grueso.

En los pacientes con trauma penetrante de abdomen en quienes se realiza cirugía y reparación en forma inmediata y se controla la herida, la contaminación secundaria no suele considerarse una infección intraabdominal a menos que el tiempo entre la herida y la cirugía sea tan largo como para desarrollar la infección. Solo la tercera parte de los pacientes con herida penetrante de colon tiene una contaminación probada de la cavidad abdominal que requiere tratamiento con antibióticos.

Diagnóstico

Se debe realizar con los datos de la historia clínica y el examen físico; el síntoma principal es el dolor abdominal que puede ser de inicio agudo o insidioso, a menudo se torna constante e intenso y se agrava con el movimiento. Aparece también anorexia, náuseas y vómito. La temperatura suele ser mayor de 38°C, pero en pacientes con choque séptico puede haber hipotermia. Hay dolor intenso a la palpación cerca del órgano comprometido y la presencia de rebote indica con exactitud el sitio de máxima irritación peritoneal.

En el laboratorio el leucograma tiene por lo general un recuento mayor de 11.000 células por mm³ con desviación a la izquierda. En ocasiones se puede encontrar leucopenia, la cual es sugestiva de sepsis grave y mala respuesta del huésped. La química sanguínea

suele ser normal, pero en casos graves puede haber datos indirectos de deshidratación como aumento del nitrógeno ureico en sangre. La acidosis metabólica ayuda en la confirmación del diagnóstico. Se debe realizar análisis de orina de rutina para descartar enfermedades del aparato urinario. En radiografías de abdomen se debe buscar íleo paralítico con distensión de asas intestinales, niveles hidroaéreos y líquido libre en la cavidad peritoneal. Cuando se sospecha perforación de víscera hueca el aire en la cavidad peritoneal se ve en la radiografía de tórax de pie, como es positivo en el 80% de los casos de úlcera duodenal perforada y con menos frecuencia en perforación de colon, intestino delgado o del recto intraperitoneal.

En el estudio inicial de la peritonitis aguda no se requiere realizar la tomografía axial computarizada, sin embargo puede ser útil en el diagnóstico posterior de una peritonitis postoperatoria con varios días de evolución o para identificar un absceso intra-abdominal. La ecografía puede mostrar colecciones líquidas pero es imposible diferenciar si es serosa, hemática o purulenta. Es muy importante la punción dirigida a la colección y la toma de muestras para extendidos y cultivos.

En situaciones especiales donde ni la historia clínica ni el examen físico son concluyentes, el lavado peritoneal es un método seguro y fidedigno para el diagnóstico; uno positivo con más de 500 leucocitos/mm³, hará el diagnóstico de peritonitis. Cuando existen datos equívocos entre el clínico, paraclínico y el examen físico, queda el recurso de la laparoscopia que se puede realizar en casos seleccionados en los cuales no exista contraindicación.

Tratamiento

Los objetivos principales en la preparación preoperatoria de los pacientes con peritonitis secundaria son la restitución de líquidos y la iniciación del tratamiento con antibióticos. Todos tienen grados variables de hipovolemia para lo cual se deben administrar volúmenes de líquido adecuado, vigilando la presión arterial, la venosa y la diuresis. Es necesario medir

la presión venosa central y de preferencia las dos de llenado incluyendo la de cuña pulmonar.

El tratamiento antibiótico se debe iniciar tan pronto como se confirme el diagnóstico de peritonitis, aún antes de las tomas para cultivos. La elección de los fármacos se basa en la sospecha de los microorganismos responsables y en la capacidad para alcanzar niveles adecuados en la cavidad peritoneal.

El tratamiento de una peritonitis secundaria debe incluir drogas que tengan actividad contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas, cubriendo los siguientes gérmenes más frecuentes: bacterias aeróbicas como *E.coli*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Proteus* y las bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis* y *Streptococcus*. En peritonitis leve o moderada adquirida en la comunidad se puede utilizar monoterapia o combinada. Las drogas para la primera suelen ser cefoxitina o ampicilina-sulbactam, la combinada se realiza con anaerobicidas tales como el metronidazol o clindamicina con un aminoglucósido (gentamicina o amikacina). Si la infección es severa, secundaria a gérmenes resistentes e intrahospitalarios y el paciente ya ha recibido tratamiento antibiótico, utilizará el siguiente esquema: monoterapia con piperacilina tazobactam, o carbapenem como imipenem, cilastatina o meropenem. Si se emplea combinada se utilizarán antianaerobicidas (clindamicina o metronidazol) más cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o aminoglucósidos, o la combinación de ciprofloxacina y metronidazol.

Tratamiento quirúrgico

Las metas del tratamiento quirúrgico buscan eliminar la causa de la contaminación, reducir la inoculación bacteriana y prevenir la sepsis persistente o recurrente. Se deben realizar por lo tanto lavados de la CABD con aspirado de los detritus y diferentes partículas, lavando bien los acúmulos que puedan estar en la pelvis, goteras parietocólicas y en los espacios subfrénicos, se recomienda retirar parte de la fibrina que se encuentra sobre el peritoneo, pero sin realizar

un desbridamiento extenso que ocasione una hemorragia excesiva y daños mecánicos del intestino.

El lavado se debe realizar con solución salina, con los litros necesarios hasta que se obtenga un retorno claro del líquido peritoneal, sin usar otros materiales de lavado tales como antibióticos o soluciones yodadas que no han mostrado efectividad. Después del lavado se seca por completo para tratar de dejar la menor cantidad de líquido en el peritoneo y facilitar la acción de macrófagos y neutrófilos. Luego se procede al cierre de la cavidad usando para la fascia sutura no absorbible como prolene, aunque se pueden utilizar otros como PDS o vicryl. La piel se deja abierta y cubierta con gasas húmedas por un período de 48 a 72 horas, por el riesgo de infección de la herida quirúrgica después de una peritonitis difusa (42%), luego de este tiempo si se encuentra limpia se afronta de nuevo realizando un cierre diferido de la herida.

Una vez suspendido el tratamiento antibiótico, el paciente debe permanecer 48 horas afebril y sin leucocitosis, considerando así que la peritonitis secundaria está resuelta. Si la evolución es insatisfactoria, y se sospecha reacumulación de material purulento en forma de absceso o peritonitis difusa, se debe decidir entre una laparotomía a demanda o seguir por etapas con abdomen abierto.

La *laparotomía a demanda* consiste en reoperar al paciente en forma no programada dependiendo de la evolución clínica en el postoperatorio inmediato al detectar signos y síntomas de peritonitis persistente, como dolor abdominal severo, íleo prolongado, defensa y distensión abdominal con intolerancia a la nutrición enteral, acompañados de fiebre y leucocitosis. Hay otra forma de presentación no abdominal que se manifiesta con sospecha de atelectasias, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), falla renal y demanda de más ventilación mecánica, lo cual indica disfunción de órganos. La decisión de reoperar un paciente es difícil y se debe tomar en conjunto entre el cirujano, el grupo de cuidado intensivo y los radiólogos, por el dilema

entre definir si las manifestaciones anteriores son un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) secundario al trauma o en realidad hoy un foco intraabdominal.

Si se considera en la primera reintervención que no es posible cumplir los requisitos de prevenir la reacumulación de pus y desbridar por completo el tejido necrótico, se debe programar la laparotomía por etapas con abdomen abierto, con intervenciones cada 24 horas para revisión, lavado y drenaje de la CABD, hasta lograr controlar el foco séptico. Este procedimiento se ha denominado STAR (*Staged Abdominal Repair*). Se debe alcanzar el objetivo con dos a tres reintervenciones programadas cada 24 horas.

Las ventajas de la laparotomía programada con abdomen abierto son: limpiar y drenar el peritoneo como si fuera un gran absceso toda la cavidad, reducir al mínimo la relaparotomía a demanda evitando el daño de la pared abdominal, evitar la hipertensión intraabdominal y el síndrome de compartimiento abdominal, por último poder revisar y desbridar la pared abdominal si es necesario. Los inconvenientes de esta técnica son el mayor requerimiento de anestesia y la manipulación excesiva de vísceras con alta posibilidad de fistulas. El cierre definitivo del abdomen se define en el último lavado cuando se retira la malla, al observar buen tejido de granulación y estar casi o completamente bloqueada la cavidad abdominal.

Peritonitis terciaria: se define como la persistencia o recurrencia de la infección intraabdominal luego del tratamiento, en apariencia adecuado, de una peritonitis primaria o secundaria. La infección persiste o recurre después de 48 horas del tratamiento quirúrgico y uso antibiótico adecuado. También se considera aquella que continúa después de la tercera reintervención por peritonitis secundaria mediante laparotomía por etapas. En el lavado peritoneal se encuentran gérmenes y cuando los hay son de baja virulencia y cambiantes con el tiempo pues la CABD no se defiende. El cuadro clínico corresponde a una sepsis oculta manifestada por un estado cardiovascular hiperdinámico, fiebre baja e hipermetabolismo.

Al cultivar el líquido peritoneal se encuentran gérmenes como el *Stafilococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus*, *Pseudomona*, hongos y *Enterobacter* entre otros.

El manejo de la peritonitis terciaria se debe realizar en UCI con adecuado soporte metabólico, nutricional, ventilatorio, hemodinámico y respiratorio, además de cambiar los antibióticos según el reporte de hemocultivos y cultivos de la CABD. Es vital decidir cuando reintervenir y cuántas veces se justifica reoperar, pues los lavados pueden hacer más daño que beneficio después del quinto procedimiento. Es importante programar el uso de antimicrobianos por un tiempo prudencial, pues es muy posible que sean inútiles luego de dos o tres semanas, excepto para el manejo de los hongos.

Abscesos intra-abdominales

Representan una defensa efectiva de la CABD cuando la lesión tisular y el número de bacterias sobrepasan la capacidad del huésped para suprimir una infección peritoneal. Durante la fase inflamatoria inicial hay exudación de plasma y fibrina, los macrófagos aumentan el depósito de esta última, originando agregación celular y adherencia al peritoneo. Al progresar la infección, la fibrina se deposita con mayor rapidez de lo que se destruyen las toxinas bacterianas y origina la creación de una membrana biológica. Los leucocitos pueden obstruir las válvulas linfáticas y evitar la eliminación de pus a través de canales linfáticos diafragmáticos y se forman abscesos subfrénicos.

El contenido del absceso se licúa por las enzimas proteolíticas de los fagocitos muertos y las toxinas y enzimas de las bacterias, aumentando la presión osmótica que atrae agua y aumenta la presión dentro de la cápsula. Se promueve entonces la glucólisis anaerobia originando un ambiente anerobio con presión, pH, oxígeno y CO² altos.

Clinica y diagnóstico: se caracteriza por fiebre persistente, sobre todo en picos, dolor sordo, anorexia

y pérdida de peso. Hay leucocitosis y en ocasiones deterioro de la función de los órganos vecinos, con edema y derrame pleural. La TAC y la ecografía son los métodos diagnósticos de los abscesos intra-abdominales, cada uno con ventajas y desventajas. La segunda es un medio rápido y económico, con localización exacta del líquido extraintestinal. La desventaja es que es operador dependiente, con imágenes poco definidas por el gas intestinal y resulta difícil de interpretar con heridas abiertas o drenaje. La principal ventaja es mostrar las estructuras intra-peritoneales y retroperitoneales con un alto grado de resolución y exactitud. La mayor desventaja es que no es portátil y exige cooperación del paciente. La exactitud de la tomografía es menor en quienes no reciben medios de contraste.

Tratamiento: el drenaje percutáneo es una alternativa terapéutica con una tasa de éxito entre 80 y 90%. El uso exclusivo de antibióticos suele fracasar y solo es útil cuando se realiza temprano y existe una inflamación flegmonosa localizada sin pus. Una vez que esta se produce y se localiza, debe drenarse para evitar el riesgo de ruptura. Se considera que los drenajes percutáneo y quirúrgico son técnicas complementarias. Las fallas del drenaje percutáneo son la obstrucción del catéter, la punta desubicada, presencia de abscesos múltiples, remoción prematura del catéter y la inexperiencia del operador.

El desbridamiento y limpieza peritoneal se refiere al mecanismo de remover material desvitalizado y extraño de la CABD. Existen grados diferentes de agresividad en su realización. Las operaciones convencionales consisten en el retiro del tejido infectado y del material no viable de la CABD con mecanismos simples tales como succión y lavado, con o sin agentes antimicrobianos en el líquido empleado. El lavado continuo peritoneal se refiere a la instilación de fluido (y drenaje) a través de catéteres dentro de la CABD con el propósito de introducir y remover en forma simultánea largos volúmenes de cristaloides. El desbridamiento peritoneal radical comprende la succión e irrigación más la meticulosa remoción de todo material sólido como fibrina y

contaminantes que estén adheridos a la superficie. El drenaje peritoneal abierto, también conocido como laparostomía, es cuando el cirujano no cierra la fascia abdominal dejando las vísceras cubiertas con bolsa pero relativamente expuestos al medio ambiente. Las reoperaciones programadas se refieren a una serie de exploraciones seriadas de la CABD.

Desafío de infecciones en el huésped

El grado de contaminación peritoneal se correlaciona con la severidad de la infección y el resultado. Estudios clínicos y experimentales en animales en una variedad de condiciones infecciosas han demostrado que las altas concentraciones de patógenos microbianos contaminantes llevan a una infección más severa. Así, la densidad de un inóculo bacteriano se correlaciona con la severidad de la infección y determina el resultado final junto con la comorbilidad del paciente, los mecanismos de defensa del huésped y el tratamiento. Como se mencionó antes, en peritonitis secundaria los contaminantes no sólo incluyen los patógenos microbianos, sino también sustancias no viables que incrementan la severidad de la infección, como los fluidos contaminantes (sangre, bilis, comida, heces), los productos del huésped (tejido necrótico, sangre, fibrina) o bien la presencia de material radiológico (bario).

Respuesta del huésped a la infección

El huésped responde de dos maneras: absorción de bacterias a la sangre vía linfática y la inflamación local aguda peritoneal. La absorción sistémica de microorganismos de la CABD ayuda a la eliminación de patógenos a través de la acción de células fagocíticas, en especial macrófagos hepáticos (células de Kupffer), mientras recupera la anatomía y fisiología peritoneales. Como se explicó, la absorción del peritoneo es mediada por linfáticos y ocurre a los pocos minutos de una contaminación. Este mecanismo puede neutralizar pequeños inóculos bacterianos sin llevar a una exagerada respuesta inflamatoria.

Una gran cantidad de inóculos puede generar una

respuesta sistémica. Cuando se absorbe por completo se produce una respuesta secundaria con inflamación de la serosa, muerte local bacteriana intraperitoneal y atrapamiento de las bacterias en la fibrina, que significa exteriorizar la bacteria del cuerpo y limitar su crecimiento.

Desbridamiento racional del peritoneo

La función de la limpieza peritoneal es controlar la infección inicial removiendo los microbios y las sustancias que puedan causar daño a los tejidos. El método más común de *desbridamiento agresivo* ha sido el lavado continuo postoperatorio de la cavidad abdominal abierta (laparostomía) y la reoperación programada. Es infortunado que los estudios clínicos no han logrado estratificar los pacientes por la severidad de su enfermedad y ha sido imposible ajustar el resultado de acuerdo con el tiempo adecuado para los siguientes controles. Algunos estudios, pero no todos, han reportado resultados favorables. El desbridamiento de todos los contaminantes y depósitos de fibrina de la superficie peritoneal podría reducir el número de bacterias patógenas. Sin embargo, análisis comparativos con la terapia estándar no han mostrado beneficio.

La laparostomía también tiene datos a favor y en contra, con resultados exitosos y otros discutibles. Lo racional del procedimiento es tratar la cavidad como un “absceso” para ser drenado como una entidad simple. La reoperación programada ha sido descrita en dos circunstancias distintas. Cuando no se puede realizar cierre primario por inadecuada tensión de las estructuras intraabdominales debido a la severa infección, o bien por la pérdida de la fascia debido a hernia ventral previa o infección de ella. En tal caso el cierre de la pared abdominal se realizará una vez la infección se haya controlado.

La otra indicación para la reoperación programada es el tratamiento de la infección severa. Con este fin la pared se cierra con un dispositivo que permita múltiples reentradas al abdomen. Los potenciales resultados adversos son la fistula y la hernia incisional.

Consecuencias de la falla en el control de la fuente de infección

Algunos casos de infección incontrolable se atribuyen a sepsis y falla de la respuesta del huésped, mientras otros son complicaciones específicas de la infección. La hipovolemia, intolerancia a los carbohidratos y la disfunción orgánica son ejemplos de consecuencias adversas genéricas, mientras el síndrome compartimental, fístula enterocutánea y amputación son ejemplos de consecuencias específicas. Algunas pueden estar interrelacionadas, tales como disfunción orgánica con síndrome abdominal.

Las consecuencias de la falla en el control de una infección intraabdominal son graves e incluyen la posibilidad de muerte. Algunas complicaciones son secundarias a la infección, mientras otras son iatrogénicas. La magnitud de la falla también puede estar relacionada con el tiempo de reintervención, el cual depende del índice de sospecha y el diagnóstico rápido.

La infección incontrolada puede progresar muy rápido a causa de falla en las defensas del huésped y la elaboración de proteasas por patógenos. Puede invadir los planos de los tejidos naturales y también los quirúrgicos. La infección de la herida quirúrgica no siempre indica una falla en el control, pero si existe es un riesgo para desarrollar infección necrotizante de la herida quirúrgica.

Rara vez una infección incontrolada puede penetrar dentro de otra estructura intra-abdominal. Por ejemplo, abscesos de colecistitis que infiltran el hígado. Los procedimientos quirúrgicos necesarios para lograr el control de la infección tienen numerosas complicaciones inherentes. El drenaje percutáneo puede producir ruptura de un absceso llevando a una bacteriemia o a una peritonitis generalizada. Si la perforación se comunica libremente con el absceso, puede resultar una fístula a lo largo del trayecto del catéter. La infección necrotizante de los tejidos blandos se presenta en forma insidiosa pero progresa con rapidez. El desbridamiento inicial debe extenderse hasta los tejidos normales y se debe estar

atento, aunque la progresión se haya detenido, a la posibilidad de una fuente intraabdominal.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: la manifestación más común de un control inadecuado es la persistencia y recurrencia de signos o síntomas de infección. El SIRS puede persistir pocos días después de una intervención exitosa en la infección intraabdominal. La persistencia de SIRS se asocia con la alta morbilidad y mortalidad del síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS).

Hipovolemia, isquemia y reperfusión: la interacción mediada por citoquinas entre neutrófilos y células endoteliales lleva a un incremento de la permeabilidad microvascular con exudación y acumulación de fluidos sistémicos en la CABD, que conllevan a la vasodilatación sistémica y disfunción ventricular izquierda. Los órganos susceptibles de isquemia son los riñones y las vísceras gastrointestinales incluyendo hígado, vejiga, páncreas y colon, aunque el corazón y el músculo esquelético también lo son. Las consecuencias de una reanimación con alta carga de volumen incluyen hipoalbuminemia, anemia, edema de tejidos, síndrome compartimental y disfunción cardiovascular.

La hipoalbuminemia se produce por causa dilucional y en parte por una disminución en la síntesis en la fase de respuesta aguda. La sepsis y las intervenciones quirúrgicas electivas están relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina y la hiperglicemia resultante puede causar hipovolemia por diuresis osmótica, y en casos severos cetoacidosis y alteración del estado mental; también se asocia con un incremento en la incidencia de infección nosocomial.

La *infección nosocomial* puede desarrollarse en el sitio de la cirugía o en uno remoto. En el primer evento puede estar causado por el patógeno original, por la flora nosocomial, como *S. aureus* meticilino resistente, bacilos gram negativos entéricos resistentes a múltiples drogas (*Enterobacteriaceas*, *Pseudomona aeruginosa*), enterococos y *yersinia*, así como por organismos oportunistas y superinfección de tejidos blandos necrosados. Existe alto riesgo de infección

nosocomial remota del sitio quirúrgico. La neumonía es común y está relacionada a la duración de la ventilación mecánica y al uso previo de antibióticos.

La peritonitis terciaria (nosocomial) es otra manifestación de incompetencia de los mecanismos de control. Algunos autores la consideran como una falla en los mecanismos de defensa con la colonización de la CABD. Un factor de riesgo común para todas las infecciones nosocomiales es el uso de antibióticos y cada curso terapéutico incrementa el riesgo de superinfección resistente a drogas.

Disfunción orgánica múltiple: muchos pacientes con falla en el control pueden tener algún grado de síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), que está asociado con muerte por infección incontrolada. La activación de mediadores de respuesta inflamatoria por citoquinas, quimiocinas, eicosanoides, moléculas de adhesión, factores de coagulación e intermediarios de oxígeno y nitrógeno, pueden ocluir la circulación. Las manifestaciones del MODS son variables y consisten en inestabilidad hemodinámica (cardiovascular), estupor o coma (sistema nervioso central), trombocitopenia (coagulación), colestasis

(hepático), hipoxemia (pulmonar) y azoemia (renal). El riesgo de hospitalización prolongada, infección nosocomial recurrente y muerte, esta directamente relacionada con el número de órganos afectados y en especial el alto grado de disfunción de órganos. El mejor tratamiento es la prevención, el tiempo y la efectividad de reanimación y la rápida resolución del SIRS.

Lecturas recomendadas

- * Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, Stone HH. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. Arch Surg. 1993 Feb;128(2):193-8.
- * Malangoni MA. Evaluation and management of tertiary peritonitis. Am Surg. 2000 Feb;66(2):157-61.
- * Moore EE, Burch JM, Franciose RJ, Offner PJ, Biffl WL. Staged physiologic restoration and damage control surgery. World J Surg. 1998 Dec;22(12):1184-90.
- * Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis. 2003 Oct 15;37(8):997-1005.
- * Walker RI, Owen RL. Intestinal barriers to bacteria and their toxins. Annu Rev Med. 1990;41:393-400.



TRASTORNOS DEPRESIVOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Hospital de San José, febrero a mayo de 2007

Luz Marina Granados Villamizar MD*, Ligia Rosa Olivera Monroy MD**, Rossanna Mejía MD***Esperanza Peña ****

Resumen

Objetivo: determinar la frecuencia de trastornos depresivos en pacientes con fibromialgia que asisten a la consulta externa de reumatología del Hospital de San José, en el período comprendido entre febrero y mayo de 2007. **Pacientes y métodos:** se estudiaron aquellos con diagnóstico de fibromialgia realizado por un especialista en reumatología o medicina interna, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología que no estuvieran recibiendo medicamentos antidepresivos o capaces de producir depresión, durante los dos meses anteriores al ingreso del estudio. Se aplicó un formulario de recolección de información. **Resultados:** se recolectaron en total 49 pacientes, 98% mujeres (n=48) y 2% hombres (n=1). La edad promedio fue de 51 años oscilando entre 17 y 78. Pertenecían a estratos socioeconómicos 2, 3 y 4. Se determinó la presencia de comorbilidades en el 78% de los pacientes con depresión y fibromialgia. Se evaluó la presencia de artritis reumatoide, LES, migraña, síndrome de intestino irritable, hipotiroidismo y síndrome de fatiga crónica. La depresión se encontró en el 63% (n=31) del total de pacientes. Todos correspondientes al sexo femenino, el 75% pertenecían a estrato socioeconómico medio y medio bajo (3 y 4), el 68% eran desempleadas, el 52% iniciaron estudios de secundaria completándolo el 29%. Sólo 19% eran profesionales y 10% alcanzaron un nivel técnico de educación. La mitad de las pacientes tenía una relación estable (casadas/unión libre). En pacientes con tiempos de diagnósticos de comorbilidades asociadas de cinco años o menos, se encontró una mayor frecuencia de trastornos depresivos. **Conclusiones:** la FMI, como otras enfermedades crónicas, se ve influenciada por factores biológicos y sociológicos. Los resultados que se obtuvieron muestran que la frecuencia de depresión en pacientes con FMI fue de 63%, similar a otros estudios realizados en nuestro país. Es evidente que los aspectos psicosociales van a influir en la evolución de la FMI, además de otros factores como son el estado mental, el nivel cultural, el apoyo familiar y la influencia de medios económicos o todos a la vez. Es por ello que analizamos los aspectos demográficos y nuestros resultados se asemejan a investigaciones previas, donde se informa que la frecuencia de trastorno depresivo es mayor en mujeres (73-88%), con una media de edad que se encuentra entre los 34 y 57 años, que han cursado de forma completa o incompleta la secundaria y pertenecen al estrato económico medio bajo y medio. A pesar de que los resultados obtenidos en los distintos estudios no son homogéneos, queda

Fecha recibido: noviembre 14 de 2007- Fecha aceptado: enero 10 de 2008

* Residente III de medicina interna, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

** Internista, Medicina interna, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

*** Médica reumatóloga, jefe del servicio de reumatología, Hospital de San José. Asesora temática. Bogotá D.C. Colombia.

**** Enfermera Magíster en Administración en Salud y Magíster en epidemiología clínica. Directora de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Asesora metodológica. Bogotá D.C. Colombia.

clara la alta frecuencia de los trastornos psiquiátricos y psicológicos en el inicio y/o evolución de la FMI. Sin embargo, falta determinar con mayor precisión el papel específico de los aspectos psicopatológicos en la etiopatogenia y curso de la enfermedad. Este trabajo pretende ser punto de partida para el planteamiento de alternativas de enfoque y manejo de los pacientes con FMI, que conduzcan a mejorar la calidad de vida del gran número de personas que sufren esta afección.

Palabras claves: fibromialgia, depresión, comorbilidades.

Abreviaturas: FMI, fibromialgia; TD, trastorno depresivo; LES, lupus eritematoso sistémico.

Abstract

Objective: to determine the frequency of depressive disorders in patients with fibromyalgia who attended the rheumatology outpatient clinic at San José Hospital, between February and May, 2007.

Patients and Methods: patients diagnosed with fibromyalgia by a rheumatologist or internist, by the American College of Rheumatology criteria, had not used antidepressants or substances capable of producing depression in the two months preceding enrollment in this study, were eligible to participate. A two-part questionnaire was applied. *Results:* of the 49 patients included 98% were females (n=48) and 2% males (n=1). Mean age was 51 years and age range was 17 to 78 years. They were classified in socio-economic status 2, 3 and 4. Co-morbid conditions were detected in 78% of patients with fibromyalgia and depression. Patients were evaluated for the presence of rheumatoid arthritis, SLE, migraine, irritable bowel syndrome, hypothyroidism and chronic fatigue syndrome. Depression was diagnosed in 63% (n=31) of the enrolled patients. All of them were females, 75% were classified in the middle and low middle socioeconomic groups (levels 3 and 4), 68% were unemployed, 52% of them completed the first years of high school but only 29% actually graduated. Only 19% achieved professional careers and 10% achieved a technician certification. One half had a stable marital relationship (married/cohabiting). The frequency of depressive disorders was higher in patients with a time of diagnosis of associated co-morbid conditions of less than 5 years. *Conclusions:* Fibromyalgia, as other chronic diseases, is influenced by biologic and sociologic factors. Our results revealed that the frequency of depression in patients with fibromyalgia was 63%, and are similar to the results of other studies carried out in our country. It is evident that psychological and social aspects may influence on the progression of fibromyalgia, as well as other factors such as mental status, cultural level, family support and the influence of economic media or all of these factors as a whole. Thus, we evaluated the demographic aspects, finding that our results are similar to those obtained in previous researches, which report that middle or low middle class women, between 34 and 57 years of age, who are high school graduates or at least have completed the first years of high school, are affected by depressive disorders in a higher proportion (73-88%). Despite the results obtained in various studies are not homogeneous, the high frequency of psychiatric and psychological disorders is clear, occurring at onset and/or during progression of fibromyalgia. However, there is the need to more precisely determine the role of psycho-pathological aspects in the etiology, pathogenesis and course of the disease. This research aims to be a starting point for the development of alternatives on approach and management of patients with fibromyalgia that may lead to improve the quality of life of the great number of people suffering from this ailment.

Key Words: fibromyalgia, depression, comorbidities.

Introducción

En los últimos años se ha presentado un incremento de ciertas patologías con importante trascendencia social y gran repercusión psicopatológica, pero sin un claro trasfondo etiológico. Entre ellas se destaca la FMI, no sólo por su importancia asistencial, sino también por la alteración funcional en los sujetos afectados.^{1,2} La atención del enfermo con dolor osteoarticular generalizado, crónico e inespecífico, o con FMI no es fácil en el abordaje, tanto en la asistencia primaria como en la especializada.¹ El cuadro clínico de la FMI no es nuevo ya que está descrito en la literatura médica con diferentes denominaciones.³ A lo largo del tiempo no sólo ha cambiado de nombre sino también de contenido, se ha enfocado sobre todo en los síntomas del aparato locomotor, definiendo mejor las características y las manifestaciones clínicas asociadas y se han excluido otras patologías que en la actualidad pertenecen a especialidades médicas diferentes a la reumatología.²

Esta es una entidad reumatológica de alta prevalencia. Afecta entre 0.7 y 10% de la población mundial y es de las principales causas de consulta a reumatólogos, internistas, neurólogos y médicos generales, debido al dolor muscular generalizado y prolongado.⁴ Como otras enfermedades crónicas, se ve influida por factores biológicos, psicológicos y sociológicos. Su relación con trastornos psicológicos y psiquiátricos, en especial afectivos, y la posible utilidad de los antidepresivos en su manejo terapéutico, obligan a considerar y estudiar el papel relevante primario o secundario de los factores psicopatológicos que influyen en su origen y evolución. Muchos autores concuerdan en que la mayoría de pacientes con FMI cursan con TD. Bennett afirma que el 30% de sus enfermos lo presentan en el momento que acuden a la consulta y un 66% en algún momento de su historia clínica.⁴

Si bien existen muchos estudios clínicos que discuten aspectos de la enfermedad, pocos realizan una descripción clara de la epidemiología⁵ y presentan li-

mitaciones metodológicas, no pudiéndose comparar los diferentes resultados, dado que hay diferencias en el abordaje diagnóstico y en la identificación de los casos, dependiendo del investigador; además, algunos se realizaron en población hospitalaria y no en la general. Debe recordarse que la enfermedad presenta condiciones clínicas heterogéneas y asociación con otras patologías crónicas, haciendo difícil su diagnóstico.¹

Identificar a los pacientes con FMI que presentan TD es de vital importancia, no sólo porque requieren tratamiento psiquiátrico, sino porque de no recibirlo desarrollan alteraciones en la capacidad para hacer frente a los síntomas de esta afección tan incapacitante. Surge la necesidad de contemplar y modificar los aspectos psicopatológicos como alternativa terapéutica al ya conocido tratamiento farmacológico tradicional con antidepresivos, que en las diferentes series sólo reporta mejoría en 30 a 50% de los casos.⁴ Este estudio se planteó con el fin de determinar la frecuencia de TD en pacientes con FMI que asistieron a consulta en el Hospital de San José durante el período comprendido entre febrero y mayo de 2007. Además, pretende ser punto de partida para el planteamiento de alternativas de enfoque y manejo de los pacientes con FMI, que conduzcan a mejorar la calidad de vida del gran número de personas que sufren esta enfermedad.

Pacientes y métodos

Se estudiaron los pacientes que asistieron a control por consulta externa de reumatología del Hospital de San José durante el primer semestre de 2007, en quienes se haya había hecho diagnóstico de FMI según los criterios del Colegio Americano de Reumatología por el especialista en reumatología o medicina interna y que no estuviesen tomando medicamentos antidepresivos en los dos últimos meses antes del ingreso al estudio. Se determinaron las características sociodemográficas en cuanto a sexo, edad, nivel educativo, estrato social, estado civil, ocupación y antecedentes de otras comorbilidades tales como síndrome de intestino irritable, migraña, síndrome de fatiga crónica,

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con FMI

CARACTERÍSTICAS		N° PACIENTES	
Sexo	Femenino	48	98%
	Masculino	1	2%
Edad	<35	2	4.08%
	36-55	33	71.43%
	>56 años	14	28.5%
Estrato socio-económico	2	11	22%
	3	24	49%
	4	14	29%
Nivel educativo	Primaria incompleta	3	6%
	Primaria completa	6	12%
	Secundaria incompleta	14	29%
	Secundaria completa	14	29%
	Técnica	4	8%
	Universitaria	8	16%
Ocupación	Empleado	16	33%
	Desempleado	33	67%
Estado civil	Soltero	2	4%
	Casado/unión libre	28	57%
	Viudo	8	17%
	Separado	11	22%

Tabla 2. Características de pacientes con FMI y depresión

CARACTERÍSTICA		N° PACIENTES	
Sexo	Femenino	31	100%
	Masculino	0	0%
Edad	<35	0	0%
	36-55	19	61%
	> 56 años	12	39%
Estrato socio-económico	2	7	23%
	3	15	48%
	4	9	29%
Nivel educativo	Primaria incompleta	2	6%
	Primaria completa	4	13%
	Secundaria incompleta	7	23%
	Secundaria completa	9	29%
	Técnica	3	10%
	Universitaria	6	19%
Ocupación	Empleado	10	32%
	Desempleado	21	68%
Estado civil	Soltero	0	0%
	Casado/Unión libre	18	58%
	Viudo	5	16%
	Separado	8	26%

artritis reumatoidea, LES e hipotiroidismo, tiempo de evolución de éstas y se implementó la prueba psicométrica de Zung, validada previamente en Colombia⁵ para determinar la presencia de trastorno depresivo. Consta de 20 preguntas de fácil entendimiento que se responden según una escala de frecuencia de presentación del síntoma, clasificando dichos pacientes con trastorno depresivo o sin el, de acuerdo con el puntaje obtenido. Esto se logró mediante la implementación de un instrumento de recolección de datos que fue diligenciado por el paciente previa explicación por parte del investigador. A quienes se les detectó la presencia de TD mayor fueron enviados a valoración por psiquiatría.

Análisis de datos

Luego de completar la recolección de datos la información se llevó a una tabla *Excel* para el análisis estadístico con los programas *STATA* y *EPIINFO*, describiendo la muestra en términos de frecuencia y medidas de dispersión, y realizando un análisis uni y bi variado de los datos.

Resultados

Se hizo un análisis exploratorio de 49 pacientes durante el período de seguimiento del estudio en el Hospital de San José, Bogotá; no se tuvieron en cuenta once pacientes, seis por incompletos y cinco por no llenar el instrumento de recolección. La edad promedio fue de 51 años, oscilando entre 17 y 78. Las características demográficas de los pacientes con FMi se observan en la **Tabla 1**.

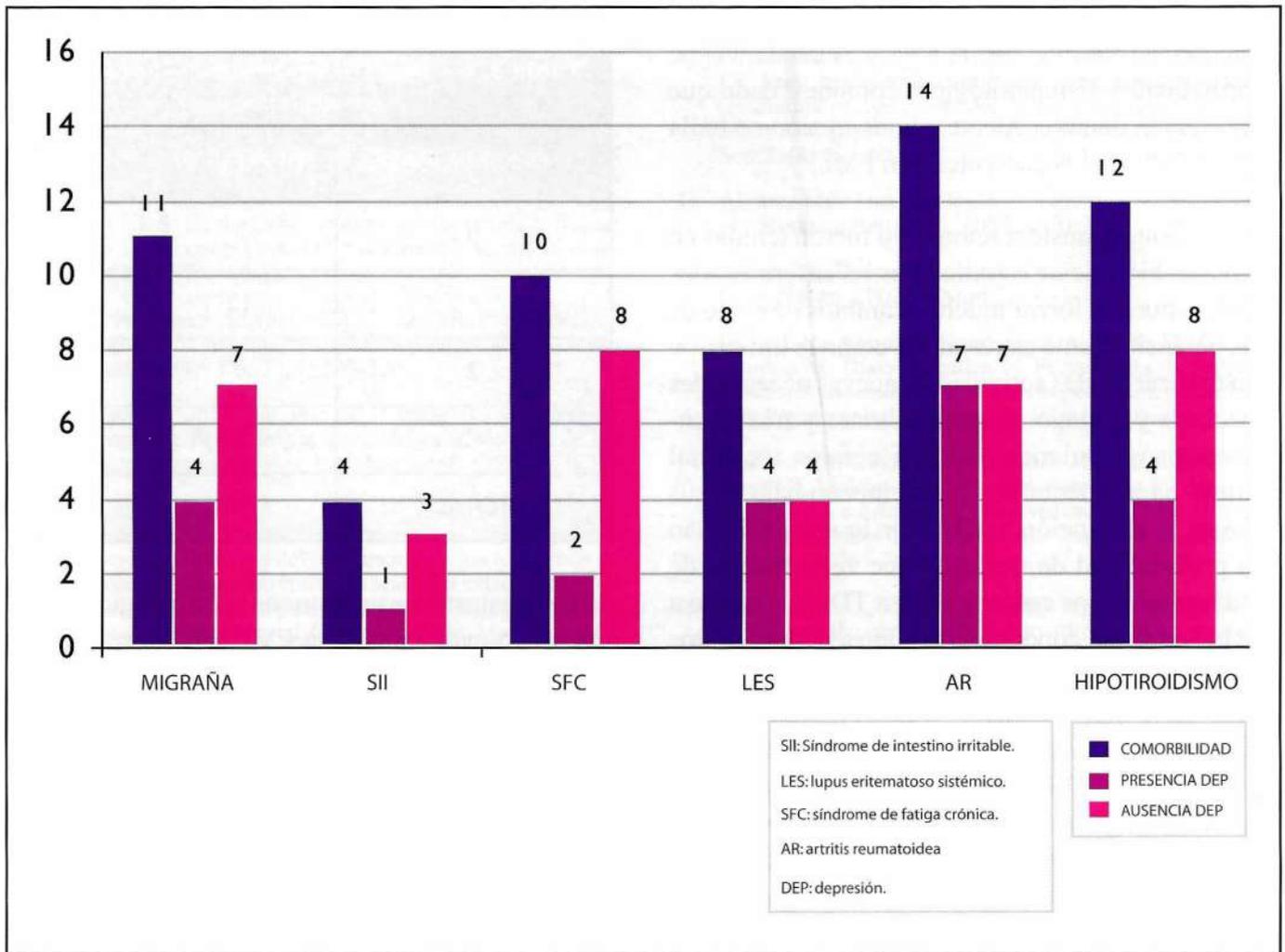
La depresión se encontró en 63% (n=31) de pacientes, todos del sexo femenino; 75% pertenecían a estrato socioeconómico medio y medio bajo (3-4), 68% eran desempleados, 52% iniciaron estudios de secundaria completándolos el 29%. Sólo el 19% eran profesionales y 10% alcanzaron un nivel técnico de educación. La mitad de las pacientes tenían una relación estable (casadas/unión libre). Estas características se detallan en la **Tabla 2**.

En relación con las comorbilidades asociadas, se determinó su presencia en 77% de pacientes con depresión y fueron artritis reumatoidea, LES, migraña, síndrome de intestino irritable, hipotiroidismo y síndrome de fatiga crónica. La frecuencia de cada una de estas en la población general y en pacientes con depresión se observa en la **Gráfica 1**.

Discusión

La FMi como otras enfermedades crónicas se ve afectada por factores biológicos y sociológicos. Existe evidencia que apoya la presencia de un componente psiquiátrico⁵ y es claro que los aspectos psicosociales van a influir en la evolución de esta patología. Otros factores que intervienen son el estado mental, nivel cultural, apoyo familiar y la influencia de medios económicos o todos a la vez.^{2,6} En la **Tabla 3** se especifica el número de comorbilidades en pacientes que presentaron TD. En aquellos con tiempos de diagnósticos de comorbilidades asociadas de cinco años o menos, se encontró una mayor frecuencia de TD. Los aspectos demográficos se asemejan a las observadas en poblaciones similares de estudios previos, donde se informa que es más frecuente en mujeres (73-88%), con una media de edad que oscila entre los 34 y 57 años, nivel escolar medio y pertenecen a estrato económico bajo-medio.^{7,8}

La escala de Zung para depresión se diseñó como tamizaje para determinar la severidad de un episodio depresivo mayor (EDM) en pacientes psiquiátricos; sin embargo, se ha utilizado como instrumento de identificación de posibles casos de EDM en personas hospitalizadas por enfermedades médicas y en la población general.^{9,10} En Colombia esta escala es la más usada porque no es necesario comprar los formatos (no está sujeta a derechos de autor) y es la más conocida, ya que se usó en los primeros estudios nacionales de salud mental por la facilidad al diligenciarla.^{9,10} Si bien no fue diseñada para tamizaje, muestra unos índices aceptables de sensibilidad⁹ (85%) y especificidad (75%) cuando se aplica para detectar casos en población clínica o en general y ha sido ampliamente utilizada con esta finalidad.¹⁰



Gráfica I. Comorbilidades asociadas.

Los resultados que se obtuvieron muestran una frecuencia de depresión asociada con FMI de 63%, es similar a otros estudios realizados en nuestro país, como es el caso de “Predictores de calidad de vida en pacientes con fibromialgia” realizado en la ciudad de Medellín en 2004 por la Universidad Pontificia Bolivariana⁷; aunque su objetivo fue describir las características clínicas, indicadores de calidad de vida y evaluar las comorbilidades que la predicen, se pudo observar una asociación entre FMI y depresión en el 68% de los casos.

Autores como Epten y col.¹¹ encontraron un fuerte asociación de FMI con depresión (68% antecedentes, 22% actual), distimia (10%), trastorno de pánico (16% antecedente, 7% actual) y fobia simple (16% antecedente, 12% actual).^{3,6,11} Entre las afecciones

asociadas con la FMI⁵ están algunos desórdenes somáticos: síndrome de intestino irritable, migraña, fatiga crónica y afecciones autoinmunes como LES, artritis reumatoidea e hipotiroidismo.¹¹ En el estudio se determinó la frecuencia de comorbilidades asociadas en el 78% de las pacientes con depresión y FMI. El 42% presentaron una patología asociada y 35% dos o más. El hipotiroidismo y el síndrome de fatiga crónica fueron las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia.

Existe mucha evidencia de que la depresión mayor se asocia con FMI.^{3,6} Los síntomas de astenia, trastornos del sueño y cognitivos que son característicos de la FMI también están presentes en la depresión. Teniendo en cuenta lo anterior se plantean tres hipótesis: 1) la FMI como manifestación de la depresión,

2) depresión causada por la FMI y 3) existencia de anomalías fisiopatológicas comunes⁴ dado que la presencia de antecedentes de depresión se halla en 50 a 70% de los pacientes con FMI.^{3,6}

Las siguientes consideraciones no fueron tenidas en cuenta en el presente estudio pues las enfermedades crónicas pueden forzar muchos cambios de estilo de vida potencialmente estresantes, como la limitación para realizar ciertas actividades, nuevas necesidades especiales y el pago de medicaciones y tratamientos costosos. Quienes padecen cefalea tensional crónica experimentaron un desempeño bajo en sus trabajos y su función social, por lo que presentan una probabilidad de tres a quince veces mayor de ser diagnosticados con ansiedad o TD.^{12,13} Debido a que la depresión conduce a menudo a malos hábitos alimenticios, falta de ejercicio e higiene inadecuada, puede inclusive complicar la recuperación de una enfermedad crónica y empeorar su estado físico en general.^{12,13} Se sabe que ante el diagnóstico de una enfermedad crónica hay mayor riesgo de síntomas depresivos durante los primeros años¹⁴ lo cual concuerda con los hallazgos de nuestro estudio. Las limitaciones físicas impuestas por las enfermedades crónicas como la artritis y LES son además una causa común de depresión, sobre todo en las personas de edad avanzada.

Teniendo en cuenta el carácter descriptivo transversal de este trabajo, las conclusiones respecto al modelo de asociación no permiten establecer una relación de causalidad, sino únicamente una relación de asociación. Una de las limitaciones fue la alta proporción de mujeres con trastorno depresivo, debido a que es más frecuente en este género y es atribuible a transmisión genética, fisiología endocrina y las desventajas psicológicas del papel femenino en nuestra sociedad. Esto no permitió determinar la frecuencia del trastorno depresivo en pacientes masculinos con FMI. Tampoco se tuvieron en cuenta los enfermos con diagnóstico ya establecido de depresión y que venían recibiendo tratamiento; de haberlo hecho se hubiese incrementado aún más la población con FMI y dicho diagnóstico. Queda clara la influencia

Tabla 3. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con depresión

COOMORBILIDADES	DEPRESIÓN	%
0	7	23
1	13	42
2	9	29
>2	2	6
TOTAL	31	100

de los trastornos psiquiátricos y psicológicos en el inicio y/o evolución de la FMI. Sin embargo, falta determinar con mayor precisión el papel específico de los aspectos psicopatológicos en la etiopatogenia y curso de esta enfermedad.^{1,6}

El tratamiento integral de la FMI es un verdadero reto para el médico, debido a la eficacia limitada de los fármacos y la complejidad de estos pacientes. En la actualidad la terapia incluye medidas adicionales como técnicas de relajación, ejercicios aeróbicos, terapia cognitivo-conductual y otras.¹⁵ Este estudio pretende ser punto de partida para el planteamiento de alternativas de enfoque y manejo de los pacientes con FMI que conduzcan a mejorar la calidad de vida del gran número de personas que sufren esta patología.

Referencias

- Harris E, Budd R, Genovese M, Firestein G, Sargent J, Sledge C. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
- Rivera J. Controversias en el diagnóstico de fibromialgia. Rev Esp Reumatol. 2004;31(9):501-6.
- Alegre C. Problemática en el abordaje de la fibromialgia. Aten Primaria. 2004 May;33(9):526-7.
- Rotes-Querol J. La fibromialgia en el año 2002. Rev Esp Reumatol. 2005;32(3):77-81.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London

- Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1570-6.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.
 7. Rojas A, Zapata A, Anaya JM, Tamayo R. Predictores de calidad de vida en pacientes con fibromialgia. *Rev. Colomb Reumatol.* 2005 Dic;12(4):295-300.
 8. Alvarez B, Alonso JL, Alegre J, Viejo JL, Marañón A. Síndrome de fibromialgia: características clínicas de las pacientes españolas. *Rev Esp Reumatol.* 1996;23(3):76-82.
 9. Posada-Villa JA, Trevisi C. Prevalencia, severidad y necesidades no satisfechas del tratamiento de los trastornos de ansiedad, relacionados con sustancias, del estado de ánimo y del control de los impulsos en adultos según el Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. *Medunab* 2004 Ago; 7(20):65-72.
 10. Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Gómez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental. Colombia, 2003. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2004 Sep;33(3):241-62.
 11. Alvarez MO. Fisiopatología y terapéutica de la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol.* 2005;32(3):77-81.
 12. Serrano. F. Depresión en enfermedades médicas. *An Sist Sanit Navar.* 2002;25 Supl 3:137-148.
 13. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto D, Gil JFA, Rondón M, Díaz-Granados N. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(6):378-86.
 14. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Mulrow CD, Lohr KN. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002 May 21;136(10):765-76.
 15. Wysenbeek AJ, Shapira Y, Leibovici L. Primary fibromyalgia and the chronic fatigue syndrome. *Rheumatol Int.* 1991;10(6):227-9.



MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN CUIDADO INTENSIVO NEONATAL

Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia

Diana Arias MD*, Luz Angela Gómez MD *, Juan Atuesta MD**, Juan Perna MD ***, Oscar Mora MD****, Camilo Remolina MD*****

Resumen

La identificación temprana de patologías cutáneas en el neonato es de suma importancia. Su manejo oportuno determina la morbi-mortalidad y asegura un mejor pronóstico funcional y vital. Realizamos un estudio descriptivo de corte transversal en el que se incluyeron 24 neonatos hospitalizados en cuidado intensivo del Hospital de San José. A las 72 horas de estancia se realizó una valoración por dermatología y pediatría para establecer el tipo de afección de la piel presente en ese momento. Se encontró en promedio una edad de 4.5 días, edad gestacional 32.3 semanas y peso de 1.596 gramos. Se identificaron 75% de manifestaciones dermatológicas primarias y secundarias, y un 4% de terciarias. Cada variable incluida en nuestro estudio se relacionó con las manifestaciones dermatológicas presentes.

Palabras clave: recién nacido, cuidado intensivo neonatal, manifestaciones dermatológicas.

Abreviaturas: UCIN, unidad de cuidado intensivo neonatal.

Abstract

Early identification of skin disorders in neonates is extremely important. Timely treatment helps to determine morbidity and mortality and ensures a better functional and vital prognosis. We conducted a cross-sectional descriptive study including 24 infants admitted to the neonatal intensive care unit at San José Hospital. After 72 hours in the unit, the babies were examined by a dermatologist and a pediatrician to define the type of cutaneous manifestations present at that moment. The mean age of the babies included in the study was 4.5 days, gestational age 32.3 weeks and weight 1,596 grams. Seventy-five percent (75%) of the dermatologic manifestations were classified as primary and secondary and 4% as tertiary. Each variable included in our study was related to the existing cutaneous manifestations.

Key Words: newborn, neonatal intensive care, dermatologic manifestations.

Introducción

Las alteraciones de la piel hacen parte de diferentes enfermedades multisistémicas y síndromes genéticos, y constituyen una importante clave para el diagnóstico de estas entidades nosológicas. El reconocimiento en el recién nacido de los trastornos cutáneos asociados con procesos sistémicos o infecciosos es un paso determinante en UCIN para realizar programas de seguimiento, formular planes de tratamiento y/o intervenciones terapéuticas.

Fecha recibido: diciembre 12 de 2007 - Fecha aceptado: enero 23 de 2008

* Residente III de pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

** Dermatólogo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

*** Pediatra neonatólogo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia.

**** Dermatólogo Hospital de San José. Instructor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

***** Pediatra, Hospital de San José. Profesor Titular Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

La detección temprana de diferentes signos cutáneos aporta importantes pistas para el reconocimiento de entidades que pongan en riesgo el desarrollo neurológico del neonato o procesos infecciosos que incrementen la mortalidad. Se definieron como manifestaciones primarias las presentes desde el nacimiento, secundarias a las generadas por procedimientos invasivos y terciarias a las desencadenadas por procesos infecciosos o sistémicos agudos. Debido a los múltiples procedimientos invasivos y al uso de antimicrobianos de amplio espectro, la flora bacteriana normal de la piel sufre una alteración secundaria que confiere mayor susceptibilidad al desarrollo de diferentes tipos de infecciones. Por dichas razones, describir las diferentes lesiones que se presentan por causas primarias, secundarias y terciarias, permite identificar factores ambientales y conductas terapéuticas que las desencadenan, para establecer protocolos de prevención y esquemas terapéuticos específicos. Realizamos el estudio con el objetivo de describir y clasificar las manifestaciones dermatológicas en recién nacidos hospitalizados en la UCIN del Hospital de San José en el período comprendido entre noviembre de 2006 y julio de 2007. Además se relacionan diferentes variables con las lesiones cutáneas.

Métodos

Se realizó el estudio descriptivo de corte transversal en la UCIN del Hospital de San José de noviembre de 2006 a julio de 2007, aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución. Un total de 24 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los representantes legales firmaron el consentimiento informado que autorizaba la participación en el estudio y la toma de fotografías en caso de ser necesario. La valoración de los pacientes fue realizada por los autores del estudio (pediatra y dermatólogo) a las 72 horas de estancia en UCI para determinar cuáles eran las manifestaciones primarias, secundarias y terciarias en ese momento.

El criterio de inclusión establecido fue recién nacidos hospitalizados en UCIN con estancia mínima de 72



Figura 1. Neonato pretérmino con intubación orotraqueal (procedimiento más frecuente).

horas y el único criterio de exclusión fue la no autorización de los padres para participar en el estudio.

Se diseñó un formato de recolección de datos que incluyó manifestaciones primarias, secundarias y terciarias, patologías asociadas, edad, peso, edad gestacional, raza, sexo, procedimientos o intervenciones (intubación orotraqueal, sonda orogástrica, catéter umbilical, catéter venoso, venopunción, tubo de tórax y fototerapia) (**Figura 1**).

Se definió como manifestación primaria aquella presente desde el nacimiento, secundaria a las generadas por procedimientos y terciarias a las desencadenadas por procesos infecciosos o sistémicos agudos. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico *Epi-info versión 3.4.1*, se realizó una tabla de frecuencias de los tipos de manifestaciones dermatológicas en los recién nacidos hospitalizados en UCIN, clasificándolas en primarias, secundarias y terciarias. Para las variables de procedimientos se realizó un análisis univariado y tablas de frecuencias. Para edad, edad gestacional y peso promedio, valor mínimo, valor máximo y desviación estándar se realizó un análisis univariado. Para sexo y raza se utilizó un análisis bivariado con manifestaciones dermatológicas y con la variable edad gestacional se hicieron dos grupos por semanas (menor o igual a 37 y mayor de 37) y se cruzaron con lesiones dermatológicas. En la variable tipos de patologías se aplicó un análisis bivariado, mediante tabla de frecuencias.

Tabla 1. Manifestaciones cutáneas primarias, secundarias y terciarias

PRIMARIA	SECUNDARIA	TERCIARIA
Acentuación pliegues palmo-plantares	Dermatitis por contacto	Petequias
Acrocianosis	Edema genital	
Cutis marmorata	Edema grado II en extremidades	
Descamación superficial	Edema periorbitario	
Eritema palmo-plantar	Equimosis en muñecas	
Eritema tóxico del recién nacido	Equimosis en muslos (trauma obstétrico)	
Lanugo	Equimosis en pliegues	
Mancha mongólica	Equimosis en puente nasal	
Nevus flameus	Equimosis peritoracostomía cerrada	
Ictericia	Equimosis por venopunción	
Quistes de millium	Hematoma antebrazo izquierdo	
	Hematoma dorso de palma	
	Escoriaciones traumáticas pared abdominal	
	Queilitis	
	Rash cutáneo por fototerapia	

Resultados

Se incluyeron en el estudio 24 neonatos, con muestreo no probabilístico por conveniencia. Se encontró en promedio una edad de 4.5 días, edad gestacional 32.3 semanas, peso de 1596 gramos; 19 pacientes fueron pretérminos (n=19) y 16 del sexo masculino (n=16). Se identificaron 75% de las manifestaciones dermatológicas primarias y secundarias, y un 4% de las terciarias. Dentro de las secundarias encontramos edema generado por sobrecarga hídrica, hematomas y equimosis por venopunción, queilitis por intubación orotraqueal y sondas orogástricas, erosión traumática abdominal por micropore (**Figura 2**), exantema (rash) secundario a fototerapia y dermatitis por contacto debido al uso de adhesivos y materiales de fijación. La única manifestación terciaria fue la presencia de petequias en un paciente con trombocitopenia severa secundaria a sepsis. La ictericia descrita en las manifestaciones primarias fue fisiológica y por esto se clasificó dentro de este grupo (**Tabla 1**).

En los recién nacidos masculinos primaron las manifestaciones secundarias (87.5%) y en los femeninos las primarias (82%). En el grupo de pacientes mestizos predominaron las primarias (85%) y entre los blancos las secundarias (80%). Las manifestaciones primarias se presentaron en 78.9% de neonatos a término y en 80% en los pretérmino. El procedimiento más frecuente fue el paso de sonda orogástrica (95.8%), seguido por venopunción e intubación orotraqueal (91.7%) y el menos el paso de tubo de tórax (8.3%). La patología asociada más común fue la enfermedad de membrana hialina, con 12 casos de manifestaciones primarias, 11 de secundarias y 1 terciarias. En segundo lugar, encontramos la neumonía in útero en cuatro casos de primarias y cinco de secundarias (**Tabla 2**).

El total de pacientes fue limitado por inconvenientes de tipo administrativo; cinco no se incluyeron en el estudio por negativa de sus representantes a participar y la rotación paciente-cama en muchos casos



Figura 2. Neonato pretérmino con lesión secundaria: erosiones traumáticas en pared.

fue menor a 72 horas. No fue necesario realizar en ninguna de las manifestaciones encontradas estudios adicionales como biopsia, extendido para coloración de Gram o examen micológico.

Discusión

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados por pediatra y dermatólogo al cumplir 72 horas de estancia en UCIN. Las diferentes manifestaciones encontradas variaron de acuerdo con la raza, sexo y edad gestacional. Se encontró predominio de manifestaciones primarias en pacientes mestizos y femeninos, mientras que las secundarias en el género masculino y raza blanca. No encontramos diferencias significativas entre los pretérminos y los a término. Por predominio de estos últimos la patología asociada más común fue la enfermedad de membrana hialina (**Tabla 2**), por lo cual la intubación orotraqueal fue el procedimiento más frecuente.

Tabla 2. Relación de las variables con manifestaciones dermatológicas

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS			
	PRIMARIAS	SECUNDARIAS	TERCIARIAS
SEXO			
Masculino n=16	10	14	1
Femenino n=18	8	4	
EDAD GESTACIONAL			
<37 Semanas n=19	15	14	1
>38 Semanas n=5	3	4	
RAZA			
Blanco n=10	6	8	
Mestizo n=14	12	10	1
PROCEDIMIENTOS MÁS FRECUENTES			
Sonda orogástrica n=23	17	18	1
IOT n=22	16	17	1
Venopunción n=22	15	17	1
C.epicutáneo n=18	14	13	1
Fototerapia n=17	12	12	1
PATOLOGÍAS ASOCIADAS MÁS FRECUENTES.			
EMH n=14	12	11	1
NIU n=6	4	5	
Ictericia n=6	3	4	
Sepsis n=3	2	3	1

Cada neonato podía presentar más de una manifestación dermatológica. IOT = intubación orotraqueal, EMH = enfermedad de membrana hialina, NIU = neumonía in útero.

La valoración de las lesiones se realizó a las 72 horas de estancia, pero no se hizo seguimiento, lo que hubiera podido aportar datos valiosos. Realizar un estudio que incluya esta condición con una muestra mayor de pacientes podría aportar nuevos hallazgos y correlacionar diferentes variables epidemiológicas con manifestaciones cutáneas específicas. Las características de la piel del neonato hacen que cumpla importantes funciones como las de termoregulación, equilibrio hídrico, barrera protectora de gérmenes externos y la absorción de diferentes agentes de aplicación tópica. Todas estas condiciones son determinantes para entender la susceptibilidad de este grupo etéreo de pacientes y los cuidados especiales que deben tener durante su estancia en UCIN. La etiología de las diferentes manifestaciones cutáneas es multifactorial, por lo que su manejo debe ser individualizado.

Como describen diferentes autores, algunas manifestaciones cutáneas nos pueden orientar a diagnósticos etiológicos específicos. Al iniciar un manejo oportuno se pueden disminuir estancias hospitalarias, complicaciones a mediano y largo plazo y en algunos casos la morbimortalidad. Se han desarrollado diferentes técnicas para optimizar el papel de la piel como barrera protectora, como el aumento de la humedad del medio ambiente donde se encuentre el neonato, lo que disminuye las pérdidas transdérmicas de agua. Sin embargo deben utilizarse por corto tiempo ya que favorecen la proliferación bacteriana y las infecciones.

Todos los diferentes protocolos o técnicas que se desarrollen enfocadas a disminuir la disrupción de la barrera cutánea del neonato por procedimientos diagnósticos o invasivos, deben ser soportados por estudios que se enfoquen para evaluar este objetivo y que aporten conceptos sólidos para promover el uso de estas técnicas.

Conclusiones

Es importante desarrollar e implementar protocolos de mínima manipulación, realizar un adecuado entrenamiento del personal de salud que se desempeña en cuidado intensivo neonatal y utilizar materiales

hipoalergénicos y seguros para evitar que el intervencionismo en estos pacientes sea uno de los principales factores predisponentes para presentar lesiones secundarias en piel. Se deben desarrollar más estudios en UCIN para entender las manifestaciones cutáneas, generar bases de datos que nos ayuden a obtener evidencia científica y crear guías de manejo específicas para cada condición particular del paciente y el entorno clínico en que se encuentre.

Lecturas recomendadas

- Carlidge P. The epidermal barrier. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):273-80.
- Conlon JD, Drolet BA. Skin lesions in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Aug;51(4):863-88.
- Denyer J. Management of severe blistering disorders. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):321-4.
- Harper J. *Textbook of pediatric dermatology.* Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006.
- Hoath SB, Narendran V. Adhesives and emollients in the preterm infant. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):289-96.
- Karlsson H, Hänel SE, Nilsson K, Olegård R. Measurement of skin temperature and heat flow from skin in term newborn babies. *Acta Paediatr.* 1995 Jun;84(6):605-12.
- Larralde de Luna M. *Dermatología neonatal y pediátrica.* Buenos Aires: Edimed; 1995.
- Moss C. Genetic skin disorders. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):311-20.
- Nonato L, Kalia YN, Naik A, Lund CH, Guy RH. The development of skin barrier function in the neonate. *2001;20(2-3):335-67.*
- Ruíz R, Parish L, Beare J. *Tratado de dermatología pediátrica.* México: McGraw Hill Interamericana; 1992.
- Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):281-7.
- Rutter N. The dermis. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):297-302.
- Tavera M. *Temas seleccionados de dermatología pediátrica.* Bogotá: Ediciones Médicas Latinoamericanas; 2005.
- Verbov J. Common skin conditions in the newborn. *Semin Neonatol.* 2000 Nov;5(4):303-10.

Repertorio de antaño

PROFILAXIS DE LA SÍFILIS Y ENFERMEDADES VENÉREAS

“Tomado de la revista Repertorio de Medicina y Cirugía volumen 1 No. 12 de septiembre 15 de 1910”

Estudio presentado al Honorable Concejo Municipal por los señores Doctores Manuel N. Lobo y Luis Zea Uribe, encargados de la Dirección de Higiene y salubridad del Municipio.

Honorables miembros del Concejo Municipal

La propagación de las enfermedades venéreas en la Capital de la República, esta alcanzando proporciones alarmantes hasta el punto de que su desarrollo reclama la atención de todos los que deben preocuparse por la suerte de la familia colombiana, ya que esa clase de afecciones interesan no solamente al individuo sino á las generaciones que de él descienden.

Los países civilizados que comprenden en realidad los deberes que tiene el Gobierno para con el agregado social, han acometido una cruzada vigorosa en el sentido de contrarrestar las aciagas influencias del mal, y para que vosotros podáis juzgar acertadamente la magnitud de su labor, ya que ella determinará sin duda vuestras acertadas decisiones, nos permitimos poner ante vuestra vista un breve resumen de lo que en esas naciones prósperas y felices se hace por el bien común. Y no olvidéis de ninguna manera, que en los referidos países abundan los hospitales donde se presta una asistencia esmerada y gratuita á los enfermos; que por todas partes se abren consultas externas y clínicas donde nada se cobra á los pacientes, y en cambio se les proporciona todo lo que el arte de curar ha surgido como tratamiento contra tales dolencias; muy distinto de lo que entre nosotros acontece, donde los enfermos no tienen otro recurso que la consulta pagada al médico, y si sus fondos no les alcanzan para ello, apelar al empirismo, mientras se difunde el virus mortal que va a afectar al individuo y á la raza.

En Alemania se fundó desde 1902 una Sociedad de propaganda antivenérea, que tiene periódico propio y se edita en forma de folleto mensual, además de numerosas publicaciones en el año para la vulgarización de los medios científicos de profilaxis, aparte de la pulcritud de los servicios hospitalarios para estas afecciones, que se juzgan las mejores de Europa. Se extiende la labor sanitaria con mayor tesón al ejército, como que ese país vincula su preponderancia más en el esfuerzo bélico de sus hijos y en el vigor de la raza que á los otros factores de su incomparable crecimiento.

En Austria hay asociaciones oficiales que publican en el mismo sentido panfletos en todos los idiomas del Imperio, á la vez que se averiguan y señalan en dichas publicaciones la frecuencia de determinadas entidades mórbidas y se indican los modos de reprimirlas. El Estado tiene asimismo consulta externas y hospitalización maravillosamente organizadas para los enfermos.

En Bélgica se ha concedido tan grande importancia á la lucha antivenérea, ya desde el punto de vista moral como el relativo á la raza, que en Bruselas se tomó la iniciativa para dos Congresos Internacionales, en que se trataron estas cuestiones. Allá también existe una gran Sociedad llamada de Moralidad Pública, que trabaja activamente en la represión del peligro venéreo. Huelga agregar que el Estado se preocupa vivamente de las atenciones médicas para las víctimas.

En España se han constituido sociedades que persiguen la trata de blancas y empieza á despertarse una reacción poderosa en el sentido de la lucha metódica y tenaz contra las afecciones de que nos ocupamos.

En Francia el Profesor Fournier encabeza la Asociación Francesa Sanitaria y Moral, que no tiene otro fin que combatir las enfermedades de este género, y allí se publican mensualmente verdaderos libros de información sobre el asunto. Esta Sociedad, que cuenta más de mil miembros entre lo más notable de la Francia, tiene también entre sus socios á muchas señoras, y afronta el problema en grande, pues se ha ocupado de la reglamentación de la prostitución en todos los países del mundo. Ha dedicado sus esfuerzos á la protección de los sifilíticos, redactando para el ejército un cuaderno que indica año por año la duración, el número de tratamientos y la naturaleza de éstos; se ha preocupado de la educación moral del hombre desde el punto de vista sexual; de la policía de costumbres, del delito de contaminación intersexual, etc. Entre los opúsculos de propaganda distribuidos por esta Sociedad, deben recordarse: la “Liga contra la sífilis” “Peligro Social de la Sífilis” “Para nuestros hijos cuando cumplan diez y ocho años” “Para nuestras hijas cuando sus madres juzguen necesarios estos consejos.” La edición de algunos de estos folletos ha alcanzado hasta cincuenta mil ejemplares. El sabio Profesor Fournier ha puesto á contribución todos los medios de lucha que le han sugerido su ardiente amor á la humanidad y su vasta inteligencia, y ha hecho un solemne llamamiento á los sacerdotes de todos los cultos, con el fin de regenerar las costumbres, levantar el nivel moral, imponer el respeto á la mujer y difundir la idea del matrimonio precoz. Ha tenido la suerte de hacerse oír de los gobiernos en lo que se refiere á policía administrativa, la reglamentación de la prostitución y la Sociedad encauza todas sus energías en el sentido de suprimir la prostitución de menores.

En cuanto á la acción oficial en Francia, la salubridad está asegurada por medio fácil hospitalización y

un sinnúmero de consultas externas distribuidas por todas partes, á tal punto que no hace mucho tiempo se quejaban los médicos de París por el hecho de perjudicar los intereses profesionales con la abundancia de consultorios gratuitos establecidos. El señor Enrique Cheron, subsecretario de Guerra, ha redactado una circular modelo para el Ejército, en que se trata ampliamente la profilaxia de la enfermedades venéreas. Da reglas y fija tratamientos, y, sobre todo, demuestra que la moralidad de los pueblos y de los individuos jamás ha ganado y sí ha perdido mucho con la ignorancia de estos peligros y con la falta de consideración del problema.

En Suecia, según afirma el Doctor Vagmus Moller, desde hace siete años se presentó al Gobierno un proyecto de ley para combatir las enfermedades venéreas, y la Sociedad Dermatológica de Estocolmo ha redactado un tratado magistral para los jóvenes, que ha sido distribuido en todas las clases de la población. Por lo demás, las consultas externas y la asistencia médica en los hospitales nada tiene que envidiar á las mejores de Europa.

En Inglaterra, el profesor Croker afirma con pesar que en su país la profilaxis de las enfermedades venéreas es determinado más bien por el sentimiento que por la razón, y aunque en otra época existieron leyes relativas á impedir la propagación de las enfermedades contagiosas, hoy la única restricción práctica que se opone á la prostitución consiste en que las mujeres que la ejercen no obstruyan las calles de Londres. Con todo, existen sociedades particulares encargadas de la profilaxis sanitaria y moral. Pero en este país, donde el Gobierno no ha querido inmiscuirse en un asunto que considera de libertad individual, hay una gran protección para la salud de las clases menesterosas y la asistencia pública que presta de manera maravillosa.

La labor llevada á cabo en los Estados Unidos de América, es de lo más admirable en este sentido. Tanto el Gobierno como los particulares, sin que haya habido excepciones en ninguno de los Estados de la

Unión, se preocupan eficazmente de la protección del individuo y de la familia, pues allá se conceptúa que “La educación contra las enfermedades venéreas, es una necesidad del estado.”

En la Argentina, en el Brasil, en Chile, en Bolivia, en Cuba, en Méjico, esta reglamentada la prostitución y existen disposiciones para la vigilancia de las casas donde se ejerce este comercio, y según informes tomados resentidamente del señor Ministro del Ecuador, ya existe en esa República hermana la matrícula de prostitutas en las principales ciudades del país y la visita domiciliar y la consulta externa para enfermos.

Quienes quieran averiguar la acción importantísima y eficaz que toman los gobiernos en el problema que nos preocupa, así como también la grave importancia que conceden á esta cuestión las sociedades particulares que se erigen defensores de la familia y de la Moral en todo el mundo, pueden consultar el hermoso trabajo publicado recientemente en la Argentina por el Doctor Emilio Coni, ex – Presidente de la Sociedad Argentina de profilaxis sanitaria y moral.

Solamente en Colombia hoy no se hace nada en este sentido. En otra época se trató de reglamentar la prostitución y aun se señaló un área determinada en la capital para habitación de las proxenetas, medida inconsulta que levantó gran escándalo, pero más tarde aquella disposición quedó, con toda justicia, derogada, y en la actualidad el infamante comercio se ejerce en todas partes sin vigilancia de ninguna suerte. Se tuvo también en el tiempo aludido en album de mujeres públicas y aun se mandaron tirar tarjetas de sanidad, á la vez que se reformaba un edificio por cuenta del Gobierno y se le dotaba de instrumental, baños, camas para el servicio de hospitalización y consulta externa; mas aquella casa se cedió después á la Junta de Beneficencia, según nuestro entender, y ahí permanece cerrada, esperando que las determinaciones del Honorable Consejo Municipal, del señor Go-

bernador ó de quien corresponda, la devuelvan al objeto para que fue destinada.

Creemos que no se debe pensar en esta vez, dadas las difíciles circunstancias por que pasa el Tesoro público, proceder en grande y dictar reglamentos y á abrir hospitales donde se alberguen y se asistan las enfermas por cuenta del Estado. Pero sí urge dictar medidas que contrarresten el mal de las infecciones venéreas que se acrecientan en la Ciudad en proporciones aterradoras. Ahí existe el edificio dotado de cuanto se necesita para abrir la consulta externa, donde se puedan tratar diariamente las víctimas de estas afecciones, que no pueden pagar á los médicos sus tratamientos. El Hospital de San Juan de dios, esta repleto de enfermos, que no pueden atenderse literalmente en los servicios de clínicas, y bien podría ponerse de acuerdo con el Síndico del Hospital para trasladar al edificio en cuestión el servicio de sífilis, cosa que daría campo á que esas salas fuesen ocupadas por enfermos de otra naturaleza, al propio tiempo que ahí se abriría una consulta externa como primer paso al remedio del mal.

No es nuestra intención encareceros los estragos que causan en esta sociedad las enfermedades cuyo remedio os proponemos. Basta saber que en la Dirección de Salubridad é Higiene se tienen datos averiguados de que una sola mujer ha contaminado doce niños pertenecientes á uno de los Colegios de la ciudad; que cuatro mujeres han contaminado á ciento cincuenta soldados, y que la prostitución de niñas menores dadas á la prostitución antes de ser viripotentes, es un mal que clama pronto remedio.

Si consultáis mes por mes la estadística del movimiento hospitalario, podréis apreciar la enorme cantidad de enfermos por afecciones venéreas. En el mes de Enero del presente año, en un total de 780, hay 141 por sífilis en sus distintos períodos de evolución, por afecciones de naturaleza blenorragica, y por chancro blando. En Octubre hay 110 casos de enfermedades venéreas, y no citamos otros por no abusar de vuestra atención.

Urge, pues, Honorables Miembros del Consejo, que procedáis á hacer algo en el sentido de defender la sociedad del peligro venéreo. La Dirección de Higiene y Salubridad está dispuesta á poner de su parte cuanto le sea posible en el camino de resolver el problema, y vosotros podréis contar con que la iniciativa en este sentido será apreciada debidamente por las gentes sensatas que se preocupan por la salud del pueblo y el engrandecimiento moral.

Comentario

Hernán Alonso Aponte Varón, MD*

Con tristeza reproduzco una frase de este escrito que si bien era válida en 1910 sigue siendo un siglo después en 2008: “Solamente en Colombia no se hace nada en este sentido”.

En la época preantibiótica la sífilis y las demás enfermedades venéreas causaban estragos en la población, “si no le temes a Dios, témele a la sífilis”. Al no haber tratamientos efectivos los países encaminaban sus políticas de salud pública a controlar los factores de riesgo como la prostitución (llámese promiscuidad de la época) e informar al público sobre los riesgos que esto conlleva. En el país por motivos ideológicos y de acuerdo con la moral predominante de la época, las relaciones sexuales se permitían dentro del matrimonio y se consideraba que cualquier campaña que promoviera la prevención de las enfermedades sexualmente transmitidas incitaban de por sí a la promiscuidad y como consecuencia no se realizaban. La castidad no enferma y era por lo tanto la única alternativa viable que promovían las clases dominantes, pero el hombre siempre lo ha sido, la prostitución siempre ha existido y las enfermedades venéreas traían graves consecuencias a la población del principio del siglo XX.

Hoy es lamentable que la situación no haya cambiado. Enfermedades de transmisión sexual como el virus del papiloma humano (VPH), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el herpes virus genital y otras más, continúan haciendo estragos en nuestra población. Cifras escalofriantes reportadas por el Ministerio de la Protección Social en la que demuestra que entre el 2005 y el 2006 se duplicó el número de pacientes con SIDA. El carcinoma del cuello uterino, constituye la principal causa de muerte por cáncer en nuestras mujeres y está relacionado en forma directa con el VPH.

Cuando se inició la epidemia de SIDA se realizaron de manera tímida algunas campañas que todos recordamos como las de los “pollitos” y desde entonces han pasado tres gobiernos, incluyendo la segunda parte del actual, y las campañas oficiales de prevención brillan por su ausencia. Han surgido algunas de origen privado y de carácter local, o bien realizadas por algunos municipios como el Distrito Capital en forma aislada.

Grandes avances ha tenido la medicina en el último siglo, los antibióticos han controlado en forma efectiva enfermedades como la sífilis, vacuna como la del VPH son prometedoras en la prevención del cáncer de cérvix, pero hay pocas esperanzas de que se implante un plan de prevención. Sin embargo, pareciera que la política de salud pública con respecto a las enfermedades de transmisión sexual continua siendo la castidad. En un siglo no hemos cambiado y nos tocará, que como los doctores Lobo y Zea, pedir a las autoridades respectivas que tomen medida efectiva para tratar el problema como se hace en el resto del mundo y esperamos tener mejores resultados que ellos por el bien de nuestra población.

* Jefe del servicio de urología, Hospital de San José. Profesor Asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.