

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

Volumen 18 No. 1 • 2009

# Repertorio



## de Medicina y Cirugía

*Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José,  
Hospital Infantil Universitario de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud*



○ Neumonía adquirida en la comunidad

○ Reproducción y fertilidad humana: aspectos biomédicos de la familia de las lipocalinas

## ESTADO ACTUAL DEL CUIDADO INTENSIVO EN COLOMBIA

Mario Gómez Duque MD\*

**L**a medicina crítica, aunque joven, es una disciplina que en nuestro medio ha tenido un desarrollo vertiginoso debido a los cambios normativos en la salud, contruidos con el sano argumento del mejoramiento de la calidad. Los aumentos de cobertura no solo se han limitado al número de cubículos; la reserva presupuestal ha convertido estas áreas en buenas unidades de negocio para las instituciones y todas estas circunstancias permiten hoy disponer de más de 4.500 camas en el país.

Es lamentable que los ajustes administrativos y la cobertura asistencial no han crecido en forma paralela y esto amenaza la especialidad en su esencia, que es la prestación de servicios de manera integral y armónica con cada uno de sus componentes: tecnológico, locativo, asistencial y humano. Desde su origen la situación es preocupante, pues en la actualidad vemos como los entes de control se esmeran en vigilar los estándares de calidad del recurso tecnológico o “el ángulo perfecto de las mediacañas” de la unión del piso con las paredes, pero son permisivos con los estándares que de manera fundamental rigen la eficiencia del servicio, como son el talento humano médico y de enfermería.

En consecuencia la medicina crítica se ha convertido en la puerta de entrada institucional al tercer y cuarto nivel de atención, es vista como un excelente negocio en la mayoría de los prestadores y para muchos ha constituido la tabla de salvación. Por lo anterior, ha tenido un enorme crecimiento en los últimos años, pero su desarrollo en términos de calidad científica y de gestión por estas razones no ha podido crecer de forma paralela. Hoy vemos muchas unidades de cuidado intensivo atendidas por “improvisados” intensivistas llenos de buenas intenciones, como haciendo intentos desesperados por aprender una compleja profesión sobre la marcha, con base en publicaciones escritas en idioma foráneo, bajo la directriz de un jefe que se

autodenomina experto y que se asoma a la unidad cuando sus múltiples ocupaciones “le dejan un tiempito”, pero con la seguridad engañosa de tener cobertura “idónea” las 24 horas del día, con lo que al menos suple la responsabilidad legal y revisa la facturación.

Por su breve trayectoria en el país el cuidado intensivo carece de programas de formación suficientes en la actualidad y además el sistema desestimula con sus normas, permitiendo que nuestra profesión por falta de especialistas la ejerza personal de otras áreas de la salud dizque con experiencia en la misma. ¿Cuál será la sorpresa de nuestros dirigentes cuando de manera angustiada escuchen de su médico tratante la voz de aliento y tranquilidad porque ya ha tenido la oportunidad de tratar dos o tres eventos similares al que le aqueja?

De otro lado, nuestra actividad gremial se mueve a tumbo por los caminos en ocasiones de la vanidad, el protagonismo personal y la distancia de la lamentable realidad que vivimos en lo laboral, lo profesional, lo personal y por qué no decir, de lo ético. Nuestros líderes, algunos como los de cal y canto del famoso Nietche, se enfrascan en las peroratas idiomáticas de la planeación estratégica, alejándose de la realidad y desconociendo que la estructura formal y la adecuada experiencia, ganada desde los principios de la formación académica, son los pilares sobre los que se originan proyectos serios y de calidad.

El momento es coyuntural, pero los que tenemos la responsabilidad de construir el futuro de nuestra profesión tenemos que, como en las embarcaciones al garette, retomar el timonel con decisión, acierto y fidelidad con las convicciones que con base en esfuerzo y sacrificio hemos elaborado a través del pincel de la experiencia. Es así como se hace necesario abrir el debate, centrarlo en los objetivos de calidad, divulgarlo en el medio, construir y reforzar la formación académica y propiciar porque nuestros dirigentes entiendan que en este sector debemos esforzarnos de manera ejemplar, para que los proyectos de gestión tengan la sana y ética alternativa de poder atender nuestros congéneres como si fueran nuestros padres.

\* Jefe de la Unidad de Cuidado Intensivo Adultos. Profesor Titular Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C., Colombia.

# REPRODUCCIÓN Y FERTILIDAD HUMANA: ASPECTOS BIOMÉDICOS DE LA FAMILIA DE LAS LIPOCALINAS

## Biología, patobiología y bioclínica

Grégory Alfonso García MD\*

### Resumen

La familia de genes de las lipocalinas (LCN) está compuesta por varios miembros que comparten una estructura común y que se han duplicado en forma repetida durante la evolución expandiéndose a más de 150 genes conocidos, de ellos al menos veinte reportados en la especie humana. El grupo de proteínas de las LCN está constituido por varios elementos que comparten la propiedad común de unión de ligandos lipofílicos. Las LCN funcionan en un amplio rango de sistemas incluyendo quimiorrecepción y transporte en fisiología sensorial del gusto y odor, coloración, modulación hemato-inmune, síntesis de prostaglandina D2, neuro-fisiología, fisiología reproductiva y fertilidad, embriogénesis, proliferación y división celular, supervivencia y apoptosis celular. Es evidente su rol en patobiología y bioclínica reproductiva y de la fertilidad al observar que varias LCN tienen niveles alterados de expresión en diferentes eventos patofisiológicos. Esta revisión resume hallazgos e implicaciones.

*Palabras clave:* apolipoproteína D, Beta-lactoglobulina, feromona, fertilidad, gestación y glicodelinas, lipocalina, órgano vomero nasal, reproducción.

*Abreviaturas:* LCN, lipocalinas; Gd, glicodelinas; kDa, kilodalton.

## HUMAN REPRODUCTION AND FERTILITY: BIOMEDICAL ASPECTS OF THE LIPOCALIN FAMILY

### Biology, pathobiology and bioclinic aspects

#### Abstract

The family of the lipocalin (LCN) genes is composed by various members that share a common structure and have duplicated repeatedly during evolution expanding to more than 150 known genes of which at least 20 have been reported in the human species. The group of lipocalin-related proteins is comprised by a number of elements which share various common properties such as binding to different lipophilic ligands. Lipocalins are involved in a broad range of systems including chemoreception and transport functions in sensory physiology of taste and smell, coloration, modulation of hemato-immune response, synthesis of prostaglandin D2, neurophysiology, physiology of reproduction and fertility, embryogenesis, cell proliferation and division, and cell survival and apoptosis. Its role is evident in the pathophysiology and bioclinical aspects of reproduction and fertility consistent with the observation of altered levels of expression of several lipocalins in different pathophysiological events. This review summarizes findings and implications on this topic.

*Key words:* apolipoprotein D, beta-lactoglobulin, pheromone, fertility, human-pregnancy-associated glycodelin, lipocalin, vomeronasal organ, reproduction.

---

Fecha recibido: julio 23 de 2008 - Fecha aceptado: octubre 10 de 2008

\* Docente Experto Genética, Bioquímica y Biología Celular y Molecular Humana. Facultad de Medicina. Docente Experto Farmacología y Toxicología Humana. Unidad de Educación e Instituto de Investigación.

Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS). Docente, Área Bioclínica, Facultad de Medicina, Escuela Colombiana de Medicina. Universidad El Bosque. Docente Especialización Laboratorio de Inmunología Clínica, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana.

## Introducción

La nominación proteica de LCN aparece en la literatura científica hacia 1987, nombre con el cual se identifican más de 150 proteínas con expresión de preferencia extracelular, con una masa molecular promedia de 18-20 kilodalton (kDa) y tienen la propiedad de transportar moléculas lipofílicas como vitaminas, hormonas esteroideas y tiroideas, ácidos grasos y biliares, agentes antigénicos lipófilos y moléculas odorantes.<sup>1</sup> En la **Tabla 1** se exponen los datos genéticos y genómicos de los 20 miembros mejor reconocidos en la especie humana.

Para llevar a cabo la revisión sobre esta temática, se consultó y revisó la literatura científica médica humana, haciendo una búsqueda electrónica en la mayor base de bibliografía norteamericana PUBMEDLINE (National Library of Medicine database),<sup>2</sup> en análoga europea EMBASE (Excerpta Medica data BASE)<sup>3</sup> y el Banco de Genética y Genómica humana MIM (Mendelian Inheritance McKusick).<sup>4</sup> Utilizaremos las nomenclaturas aceptadas por el HUGO (Human Genome Organization)<sup>5</sup> y la codificación asignada por MIM para nombrar genes, proteínas y enfermedades.

El autor y colaboradores hicieron dos revisiones previas relacionadas con la temática de las LCN y sobre un grupo particular de estas denominadas *Inmuno-LCN*, que están a disposición como material adicional y de soporte al presente escrito.<sup>6,7</sup> El objetivo es resumir el conocimiento relativo a la actividad de las LCN en biología, patobiología y bioclínica de la reproducción y la fertilidad humana.

## Características generales de las LCN

**Estructura:** en la electroforesis proteica sanguínea las LCN corresponden de manera preponderante a la banda alfa (2  $\mu$ )-microglobulina, proteínas muy antiguas desde el punto de vista biológico al estar filogénicamente presentes desde las eubacterias, relacionadas en el aspecto estructural entre sí pero compartiendo una identidad menor del 20%. A pesar de la alta diversidad comparten secuencias o motivos proteicos característicos, que en estudios tridimensionales sugieren una estructura

unidora de ligandos dependiente de secuencias aminoacídicas muy conservadas, que exhiben la formación de ocho láminas plegadas beta con las que se conforma una estructura similar a una canasta de encestar de baloncesto (*beta-strand basket-like structures*), denominada en el argot técnico como beta-barril (*beta-barrel*). Esta estructura tridimensional genera un bolsillo de unión a ligandos lipófilos. Las LCN junto con los miembros de la familia de las proteínas unidoras de ácidos grasos (FABPs *fatty acid binding proteins*) y los miembros de la familia de la avidina (proteínas conocidas por formar parte de la clara del huevo y capturar la biotina) constituyen la “superfamilia de las calycinas”. Dentro de los ligandos lipófilos que unen y transportan están los esteroides (ejemplo: hormonas esteroideas), hormonas tiroideas, ácidos grasos (en especial los de cadena larga), bilirrubinas y vitaminas liposolubles como el complejo retinoide vitamínico A (ejemplo: ácido retinoico todo-trans, ácido 9-cis-retinoico, retinal todo trans, 13-cis-retinal, retinol todo trans), ácidos biliares, terpenoides, fármacos y tóxicos, y un amplio rango de compuestos aromáticos y alifáticos.

Las LCN también poseen la capacidad de unir receptores membranales y de formar complejos con macromoléculas. En conclusión, la gran variedad de funciones biológicas de las LCN (**Figura 1**), están mediadas por: 1) la propiedad de unión de ligandos lipídicos, 2) unión a receptores plasmalémicos, 3) formación de macrocomplejos y 4) actividad catalítica (biosíntesis de PGD2).

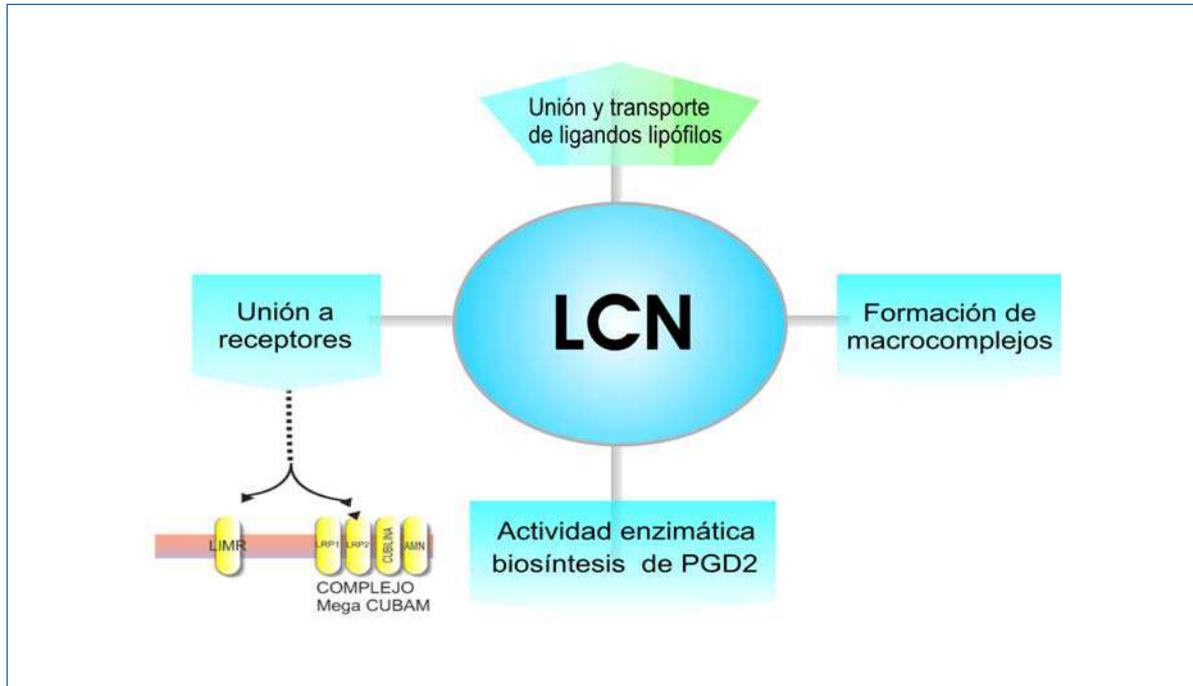
La literatura es bastante amplia, a veces confusa y los diversos hallazgos sugieren que su actividad funcional, incluso la capacidad de unir un ligando específico en un momento determinado, varía de un tejido a otro, de acuerdo con la diferenciación y maduración celular, el desarrollo multicelular de un organismo (ejemplo.: embriogénesis) y de los distintos estados funcionales de la célula madura; además es muy probable que una infinidad de proteínas asociadas regulen tal complejidad.<sup>8,9</sup>

**Unión y captación de ligandos lipófilos:** se aplica el término ApoLCN a la proteína libre que aún no está uniendo y transportando ligandos. Gracias a que unen grupos prostéticos incluyendo los retinoides y sus precursores

Tabla I. Familia de las lipocalinas humanas\*

Miembro	Nomenclatura alterna	Mim	Localización cromosómica
LCN1(lipocalina 1)	VEGP (proteína similar a la producida por la glándula salivar menor sublingual posterior de von Ebner de los mamíferos), prealbúmica lagrimal	151675	9q34
LCNL1 (lipocalina similar a la lipocalina 1-miembro 1)		No definido aún	9q34
LCNL2 (lipocalina similar a la lipocalina 1-miembro 2)		No definido aún	9q34
LCN2 (lipocalina 2)	NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo), OBCN 24P3 (lipocalina oncogénica 24P3), uterocalina, siderocalina, SIP24 (24 kDa <i>superinducible protein</i> )	600181	9q34
LCN6 (lipocalina 6)	Antes se denominó LCN5. Otras nominaciones son UNQ643 y mE-RABP	609379	9q34
LCN7 (lipocalina 7)	AZF1( <i>adrenocortical zonation factor 1</i> ), TINAGL1 ( <i>tubule intersticial-nefritis antigeno-similar 1</i> ), P3ECSL, LIECG3, ARG1( <i>androgen-regulated gen 1</i> ), GIS5 ( <i>glucocorticoid-inducible protein</i> ), OLRG2 (gen 2 que responde a LDL-oxidada)	No definido aún	1p34.3
LCN8 (lipocalina 8)	Denominada LCN5, hEP17, C9ORF137 (apertura para marco de lectura replicativa 137 del cromosoma 9)	No definido aún	9q34
LCN9 (lipocalina 9)	MUP (proteína mayor de la orina)	No definido aún	9q34
LCN10 (lipocalina 10)		No definido aún	9q34
ORM1 (orosomucoide 1)	AGP1 (alfa-1-ácida glicoproteína) tipo 1	138600	9q34
ORM2 (orosomucoide 2)	AGP1 tipo 2	138610	9q34
C8G (subunidad gamma del componente 8 de la cascada del complemento)		120930	9q34
L-PTGDS (prostanglandina-D2-sintetasa)	PGDS, L-PGDS, beta-TRACE, cerebrina-28	176803	9q34
ITI (inter-alfa-tripsina inhibidor) cadena liviana	AMBIP (alfa1-macroglobulina Bikunina)	176870	9q34
OBP2A (proteína unidora de odorantes tipo 2 A)		164320	9q34
OBP2B (proteína unidora de odorantes tipo 2B)		604606	9q34
Glicodelina	Beta-lactoglobulina, PP14, PAEP (proteína endometrial asociada a progestágenos)	173310	9q34
APOD (apolipo-proteína D)	ASOB2 (proteína unidora de secreción apocrina)	107740	3q26.2-ter
APOM (apolipo-proteína M)	hNG20 (proteína humana homóloga a la proteína NG20 del ratón)	606907	6p21.31
RBP4 (proteína unidora de retinol)		180250	10q24

\* Tomado sin modificar de las referencias 6 y 7.



**Figura 1.** Mecanismo de acción de las LCN.

carotenoides, se relacionan con la coloración críptica (mimética o no) en invertebrados. La misma actividad está involucrada con la fisiología del gusto y el olfato, ya que unen y transportan moléculas volátiles y dilutas. Algunas LCN también unen metales como el hierro, lo cual depende de la presencia variable de grupos prostéticos. Su misma propiedad unidora y transportadora les permite jugar un papel fundamental en la captación de tipo nutricional, en la de aclaramiento degradativo (*clearance*) y en la de reabsorción recicladora de compuestos endógenos y exógenos a nivel epitelial (ejemplo: sistema tubular renal). También se sugiere que la actividad barredora de lípidos modificados potencialmente dañinos y el transporte de fármacos acídicos como el barbiturato fenobarbital, es responsabilidad de la LCN denominada alfa-1-glicoproteína ácida. Por último, la capacidad de transporte de moléculas lipofílicas es clave para el control transcripcional que hacen muchos compuestos grasos por medio de receptores nucleares, incluyendo al complejo vitamínico A, y además estarían relacionadas con el transporte de ácidos grasos, metabolitos intermedios de los esteroides y ácidos biliares que han mostrado unir a receptores nucleares declarados como huérfanos (orfaninas).<sup>10,11</sup>

**Biosíntesis de prostanglandinas de la serie PGD2 por miembros de la familia LCN y la actividad biológica de la PGD2 y sus metabolitos:** hay fuerte evidencia de que muchas LCN tienen capacidad enzimática, en particular en la biosíntesis de lípidos autocoides de la serie eicosanoide. Todo parte del hecho de que al identificar una enzima implicada en tal proceso, se encontró que era una LCN con actividad catalítica prostanglandina D2-sintetasa (PTGDS) denominada L-PTGDS (-L- de LCN). Esta actividad biosintética cataliza la conversión de la prostanglandina de serie PGH2 hacia la serie PGD2. También puede ser efectuada por otra enzima no LCN de alta expresión hemato-inmune denominada H-PTGDS.

De acuerdo con la clasificación enzimática de la IUBMB (*International union of biochemistry and molecular biology*) se clasifica tal actividad como EC 5.3.99.2. y el nombre sistémico bioquímico corresponde a (5,13)-(15S)-9a,11a-epi-di-oxi-15-hidroxi-prosta-5,13-dienoato D-isomerasa.

La actividad de la enzima LCN depende de la presencia de compuestos sulfhidrilo distintos al glutatión. Por el contrario la H-PTGDS sí depende del glutatión y se clasifica como una glutatión-transferasa, miembro de la fa-

milia sigma (ó) de éstas. Como es de esperarse, las dos enzimas son bastante diferentes entre sí en secuencia aminoacídica, estructura terciaria, origen evolutivo, expresión celular y tisular, localización cromosómica y función. La actividad de esta L-PTGDS depende en parte de su catalicidad generadora de PGD2 y es menor a la ejercida por H-PTGDS que está más acoplada con la ciclo-oxigenasa inducible (iCOX)) mientras que la L-PTGDS lo está con las ciclo-oxigenasas constitutivas (neural-nCOX- y endotelial-eCOX).

El lípido autocoide eicosanoide PGD2 actúa por medio de receptores serpentina asociados con sistemas de transducción de señales del tipo proteínas G triméricas, reconociéndose dos tipos de estos receptores DP y CRTH2 (también denominado GPR44). Por otra parte, PGD2 es la fuente de donde se derivan las prostanglandinas de la serie J2 (PGJ2, delta12-PGJ2 y 15-desoxi-delta(12,14)-PGJ2) que se sintetizan en forma espontánea y anenzimática por deshidratación (o dehidratación) a partir de PGD2. Las prostanglandinas PGJ2 son ligandos para los receptores nucleares y factores de transcripción denominados PPAR $\gamma$  (isotipo gamma del receptor activador de la proliferación peroxisomal), en especial la 15-desoxi-delta(12,14)-PGJ2(15DDPGJ2). Para la activación de PPAR $\gamma$  se necesita de su heterodimerización con los receptores nucleares para el ácido 9-cis-retinoico (también denominado rexinoide), en especial los isoreceptores RXR $\beta$  y RXR $\gamma$ . La activación de PPAR $\gamma$  por 15DDPGJ2 puede estimular o reprimir la expresión génica y ello depende del tipo de cofactores transcripcionales que se recluten y de los tipos de elementos de respuesta (cis-elementos) presentes en los promotores génicos.<sup>12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22</sup>

**Receptores plasmalémicos para LCN y acciones derivadas de su activación:** muchas de las funciones de las LCN son mediadas por unión con receptores específicos de superficie y aunque hay múltiples reportes de la existencia de ellos, sólo se han definido dos: LIMR (receptor de membrana interactuante con LCN1) y la megalina.

**LIMR:** LIMR (MIM610007) es una proteína decodificada a partir de un gen de 17 exones, con la producción consecuente de una proteína de 487

aminoácidos, masa molecular de 55 kDa, topología membranal de nueve regiones transmembrana y una aminoterminal orientada hacia el espacio extracelular. LIMR tiene expresión positiva en testículos, pituitaria, adrenal, placenta, timo, cerebelo, estómago, glándula mamaria y cordón espinal de adultos, y en riñón y pulmón fetales. Hay expresión baja en colon, páncreas y próstata.

**Megalina:** denominada LRP2 (*lipoprotein receptor related 2*) es un receptor epitelial que forma parte de un complejo captador denominado megaCUBAM, constituido por otras proteínas como el receptor para la alfa-2-macroglobulina (también denominada CD91 o LRP1, *lipoprotein receptor related 1*), la cubilina, AMN (*amniotless*), RAP (*proteína asociada con receptores LRP*) y es probable la proteína uromodulina (denominada proteína de Tamm-Horsfall). Previamente el autor y colaboradores hicieron una revisión de esta temática.<sup>23</sup> El complejo receptor de membrana megaCUBAM puede unir apoLCN o LCN unidas a sus ligandos lipófilos y captarlos con fines nutricios celulares, para su reabsorción tubular renal o su degradación lisosomal. Adicional a lo anterior, la megalina de este complejo también puede generar cascadas de transducción de señales y segundos mensajeros, tras la unión de las LCN y así ejercer regulación de la expresión génica (efectos genotrópicos), regulación de canales y potencial de acción (efectos ionotrópicos) y efectos metabotrópicos.<sup>24,25,26,27,28</sup>

## LCN, reproducción y fertilidad

**PGD2 en reproducción y fertilidad:** las PGD2 son esenciales para el proceso reproductivo y de fertilidad humana. Es curiosa la dicotomía existente aquí, porque mientras la enzima H-PTGDS, que no es una LCN, se expresa en tejidos femeninos como las trompas de Falopio, células de las glándulas endometriales, trofoblasto extravascular y veloso, la L-PTGDS se expresa en el tracto genitourinario masculino, en particular en los testículos. Esto último explica su presencia en plasma seminal, donde no parece tan vital para la biosíntesis de PGD2 -dado que este es muy inestable en la solución acuosa del fluido seminal-sino que funciona como un acarreador de ácidos grasos, retinoides y hormonas tiroideas. Esto sería esencial para la maduración espermatozoidea. Se ha sugerido que algunos casos de infertilidad, en espe-

cial masculina, se deben a un defecto de la L-PTGDS.<sup>29,30</sup> L-PTGDS se expresa en las células sustentaculares de Sertoli y está regulada transcripcionalmente por el gen maestro SOX9.<sup>31</sup>

Las prostanglandinas y en particular las PGD2 juegan importantes roles fisiológicos en la gestación humana participando en la comunicación feto-placentaria y regulando la gestación y la iniciación de la labor de parto.<sup>32</sup>

**Glicodelinas (beta-lactoglobulina):** es la proteína más abundante en la leche de las especies rumiantes equinas, ovinas y bovinas. También está presente en la de otras especies, pero no en todas pues está ausente en roedores, lagomorfos y humanos. La vaca doméstica por ejemplo produce 2-3 g/L de esta LCN. Une varios ligandos lipófilos como el retinol, ácidos grasos, colesterol y la vitamina D2. Fuera de esto su sobre-expresión en la glándula mamaria de muchas especies sugiere que es importante como una fuente de aminoácidos. En los humanos es una proteína de 172 aminoácidos y de masa molecular de 18,787 kDa, sintetizada por el endometrio secretor y la decidua, y secretada en forma abundante por el endometrio bajo la influencia de la progesterona. No se expresa en endometrio postmenopáusico, placenta, hígado, riñón ni adrenales.

Existen dos isoformas denominadas como glicodelinas de las cuales la GdA se encuentra en el fluido amniótico a partir del segundo semestre de la gestación y también tiene roles anticonceptivos, ya que inhibe la unión del espermatozoide a la zona pelúcida del huevo. La GdS que se encuentra en el plasma seminal y es secretada por las vesículas seminales. La expresión de GdA se regula de manera negativa en la fase periovulatoria. Las Gd también se detectan en las trompas de Falopio, ovarios, mamas, vesículas seminales, médula ósea y glándulas sudoríparas ecrinas (también denominadas merocrinas).

Tanto la GdA como la GdS son inmunosupresoras al deprimir la respuesta de múltiples células efectoras inmunes. Las Gd son angiogénicas a través de la inducción del eje VEGFA/VEGFR (factor de crecimiento vascular endotelial A y su receptor). Se detectan niveles elevados circulantes de Gd en personas con neoplasias malignas genitourinarias y ginecológicas, al igual que en el tejido

*in situ*. Esto se correlaciona con inmunosupresión y proangiogénesis paraneoplásica.

Sin embargo, algunos estudios de cáncer de ovario y mama han demostrado que la expresión de las Gd se correlaciona con mejor pronóstico, sugiriendo un rol más prodiferenciativo que supera a la actividad pronmunosupresora y proangiogénica. De tal forma que se necesitan más estudios en relación a las Gd y el cáncer para elucidar los roles patobiológicos reales.<sup>33,34,35,36,37,38,39</sup>

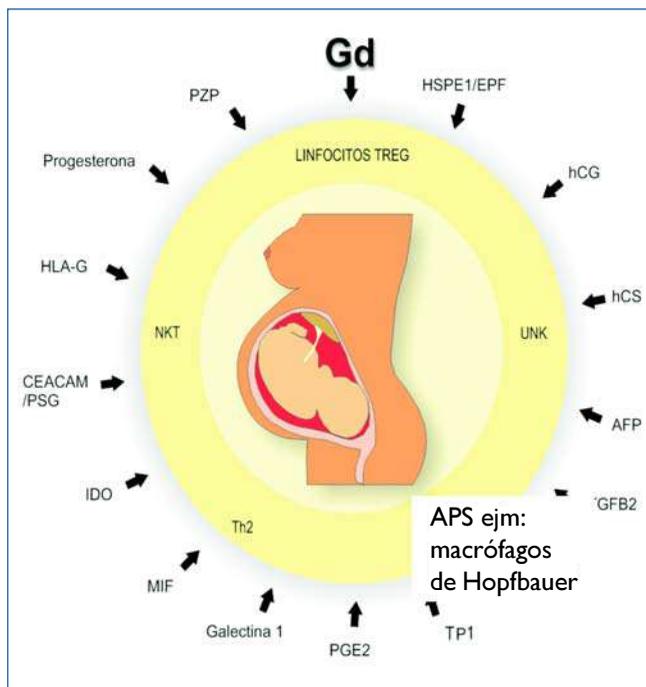
**La inmunofisiología de la tolerancia en la gestación:** está garantizada por varios actores celulares, hormonales y citoquímicos<sup>40,41</sup> tales como progesterona<sup>42</sup> y PGE2<sup>43</sup>, además de otros actores como HSPE1 (*heat-shock 10-kd protein*), denominada hsp10, GroES, cpn10 o EPF (*Early pregnancy factor*)<sup>44</sup> y PZP (*pregnancy zone protein*).<sup>45</sup>

La tolerancia de los linfocitos T en la interfase feto-materna está garantizada gracias a que el trofoblasto humano produce la LCN Gd y actores de inmunotolerancia como la gonadotropina coriónica humana (hCG), somatotropina coriónica humana (hCS), alfa-feto proteína (AFP), factor transformador de crecimiento beta-2 (TGF $\beta$ 2), trombospondina-1, PEDF (*pigment epithelium-derived factor*), galectina-1 y MIF (*macrophage migration inhibitory factor*).<sup>40,41</sup> Otro mecanismo de tolerancia es a través de la depleción de triptófano ejercida por la enzimaIDO (indol-amina-2,3-dioxigenasa).<sup>40,41,46</sup>

También es evidente el rol de la molécula de histocompatibilidad de clase I atípica denominada como HLA-G,<sup>47</sup> el papel de la desviación inmunofenotípica de los linfocitos T ayudadores de Th1 hacia Th2,<sup>48</sup> la acción de las células NK especializadas de placenta de las variedades NKT(CD3+,CD161+)<sup>49</sup> y uNK(CD56+),<sup>50</sup> los linfocitos T regulatorios (TREG),<sup>51</sup> las células fagocitarias mononucleares presentadoras de antígenos (APC)<sup>52</sup> como los macrófagos placentarios de Hofbauer, y el papel de la familia de moléculas de adhesión CEACAM/PSG (*carcinoembryoni antigen-related cell adhesion molecule/pregnancy specific glycoprotein*), tanto en sus versiones membranales como solubles, y en especial el miembro denominado SP1 (*pregnancy-specific beta 1-glycoprotein 3*). Algunos de los miembros de la familia

CEACAM/PSG han mostrado ser ligandos de la molécula CD9. Cuando tal asociación se da en células como los macrófagos, se activa la expresión de inmunomoduladores e inmunosupresores como la interleuquina 10(IL-10), IL-6, PGE2 y TGF $\beta$ 1.<sup>53</sup>

Lo importante a recalcar es que todo lo mencionado juega en red y la deficiencia de uno de estos actores no parece ser tan grave, como ha sido demostrado en la deficiencia humana de AFP.<sup>54, 55, 56</sup> En la **Figura 2** se resumen en un esquema todas las influencias en la inmunotolerancia de la gestación humana.



**Figura 2.** Los actores de la inmunotolerancia en la gestación humana.

**PZP y Gd, sus receptores y su mecanismo de acción conjunto:** la PZP pertenece a una familia denominada AMCOM (*alpha2-macroglobulin/complement* donde se ha reclasificado como el miembro 6: CPAMD6 (*complement component 3 and pregnancy zone protein-like alpha-2-macroglobulin domain containing protein 6*). En la **Tabla 2**, se exponen los distintos miembros de la familia AMCOM en la especie humana, su nomenclatura, genética y entidades genéticas relacionadas. Aunque va más allá de definir las distintas propiedades de los miembros de la familia AMCOM, es clave mencionar que muchos de ellos comparten en-

tre sí una región inhibidora de serina-proteasas (SERPINAS) por unión covalente. Además PZP une en forma no covalente y forma un complejo con la LCN Gd. La alfa-2-macroglobulina es un transportador menos eficiente que PZP para la Gd.

Tanto PZP como Gd son proteínas que se expresan en niveles elevados durante la gestación y tienen roles inmunomodulatorios que producen la inmunosupresión fisiológica de este período. Así, los valores plasmáticos de la PZP varían entre 10 y 30 mg/L en mujeres y menores de 10 mg/L en hombres, pero durante el embarazo los niveles pueden llegar entre entre 1.000 y 1.400 mg/L, justo antes de que la gestación llegue a término. Recordemos que esta inmunosupresión es bastante particular en la medida en que es inmunotolerante, pero en ningún momento se caracteriza por inmunosupresión facta, es decir, no hay franca debilidad o deficiencia frente al ataque de organismos patógenos e invasivos. PZP y la alfa-2-macroglobulina son reconocidas por LRP1 (*lipoprotein receptor related 1*). PZP para ser ligando de LRP1 necesita ser activada hacia una isoforma monoaminoactivada (MA-PZP). LRP1 parece ser más un receptor captador para aclaramiento catabólico que señalizador, aunque es cierto en parte dado que LRP1 también activa cascadas de señalamiento de segundos mensajeros. Las futuras investigaciones tratarán de desenmarañar qué factores activan estas vías intracelulares.

El aclaramiento dependiente de LRP1 es específico para complejos formados por la alfa-2-macroglobulina plasmática con mediadores de comunicación celular mediante la unión y para esto la transporta en otros mediadores a FGFs (factores de crecimiento fibroblásticos), IL1s (interleukinas 1), IL-2 (interleukina 2), IL6 (interleukina 6), NGF (factor de crecimiento neural), PDGFs (factores de crecimiento derivados de las plaquetas), TGF $\beta$ s y TNFs (factores de necrosis tumoral). El aclaramiento se llevaría a cabo no sólo por células epiteliales sino también por parte de los macrófagos del sistema retículoendotelial, que expresan también LRP1. Se desconoce aún si la PZP tiene funciones en el aclaramiento de mediadores de comunicación similares.

La alfa-2-macroglobulina y es probable que su familiar PZP, tengan un receptor señalizante que es la chaperonina

Tabla 2. Miembros de la familia AMCON

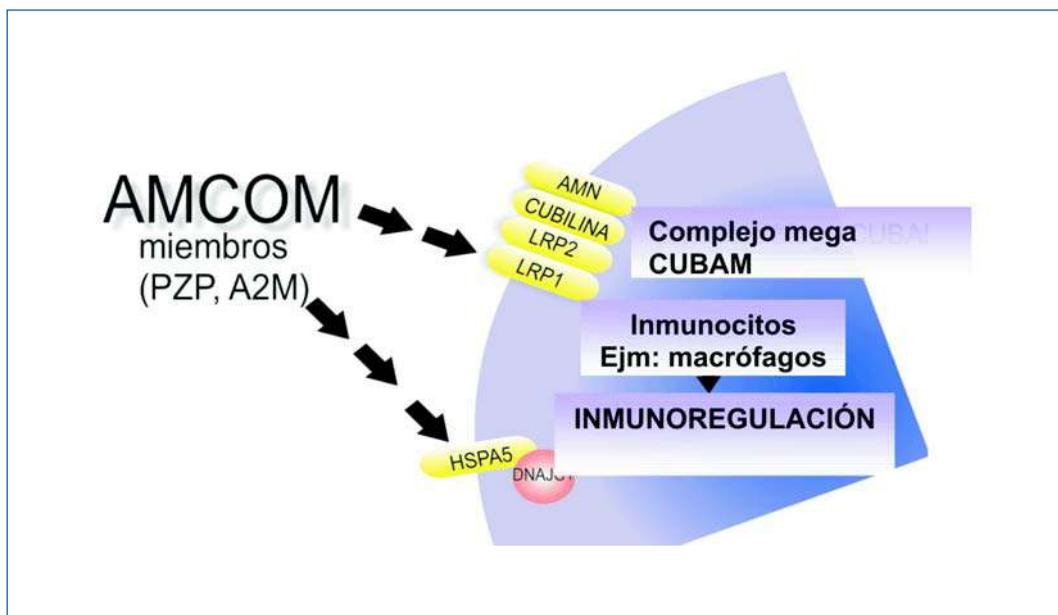
Miembro en nomenclatura clásica	Nomenclatura actual sistema HUGO	Codificación MIM	Localización cromosómica	Patologías relacionadas por daño genético
Á2-Macroglobulina (A2M)	CPAMD5	MIM103950	12p13.31	1. Deficiencia total no clínica 2. Deficiencia con clínica de enfermedad pulmonar crónica 3. Gen polimórfico con susceptibilidad para enfermedad de Alzheimer.
A2ML1 ( $\alpha$ 2-macroglobulina like1)	CPAMD9	MIM610627	12p13	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
Fracción C3 del complemento (ASP, <i>acylation-stimulating-protein</i> )	CPAMD1	MIM120700	19p13.3-p13.2	1. Inmunodeficiencia autonómica recesiva por ausencia de C3 2. Gen de susceptibilidad en degeneración macular relacionada con la edad (MDAR9, <i>macular degeneration age-related, 9, susceptibility to</i> ).
Fracción C4A del complemento (corresponde al sistema antigénico sanguíneo Rodgers)	CPAMD2	MIM120810	6p21.3	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C4A 2. Gen de susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico 3. Gen polimórfico de susceptibilidad en enfermedad de Alzheimer.
Fracción C4B del complemento (corresponde al sistema antigénico sanguíneo Chido)	CPAMD3	MIM120820	6p21.3	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C4B. 2. Gen de susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico.
Fracción C5 del complemento	CPAMD4	MIM120900	9q33-34	1. Inmunodeficiencia por ausencia de C5. 2. Gen de susceptibilidad a enfermedad reumatoidea 3. Gen de susceptibilidad a fibrosis hepática.
CD109 (corresponde al sistema aloantigénico plaquetario Gov)	CPAMD7	MIM608859	6q14.1	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
PZP ( <i>pregnancy zone protein</i> )	CPAMD8	MIM608841	19p13.12	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.
	CPAMD6	MIM176420	12p13-p12.2	Aún no se ha ligado a ninguna entidad nosológica.

HSPA5 (*heat shock protein A5*, también denominada GRP78 *glucose regulated protein 78KD* o BiP *immunoglobulin heavy chain-binding protein*), la cual se ubica en el retículo endoplásmico rugoso como una proteína soluble, pero junto con otra chaperonina transmembranal en el mismo organelo denominada como DNAJC1 (*DNAJ/HSP40 homolog, subfamily C, member 1*, también llamada HTJ1, ERDJ1 o MTJ1) viaja a través de la ruta secretoria endomembranal y se colocalizan y funcionan juntas como un receptor en la membrana plasmática. El complejo membranar formado por HSPA5 y DNAJC1 que funciona como receptor membranar se expresa en células inmunes y tiene roles inmunorregulatorios, en especial en macrófagos, durante el fenómeno migratorio.<sup>23,57,58,59,60</sup> En la **Figura 3** se muestra la acción de los miembros de la familia AMCOM sobre su receptores.

**LCN2 y fisiología reproductiva:** durante la reproducción en mamíferos euterios como nosotros, las células en el útero y en la glándula mamaria aumentan en número y tamaño (hiperplasia e hipertrofia) y de manera fisiológica disminuyen tan pronto como se ha completado la función reproductiva. El descenso de la masa tisular se denomina “involución” y está dada por fenómenos como apoptosis, invasión por neutrófilos polimorfonucleares, liberación de enzimas degradativas y fagocitosis de los restos celulares.

En ambos tejidos se expresan altos niveles de LCN2, la cual es una señal pro-apoptótica para leucocitos incluyendo el neutrófilo. Se produce en los componentes epiteliales de ambos órganos y en el caso de la glándula mamaria la señal inductoria es el destete. La LCN2 también presenta una actividad formadora de macrocomplejos con metaloproteasas y mediadores de comunicación celular (ejemplo: IL8-interleukina-8 y MMP-metaloproteinasas 9), que le permite unir los mediadores de los neutrófilos para que no causen daños deletéreos en el parénquima y el estroma de estos órganos.<sup>61</sup> La LCN2 en modelos murinos se secreta en el fluido uterino durante la fase del pro-estro, y se ha demostrado que estimula la motilidad flagelar de los espermatozoides y es agente supresor de la reacción acrosómica.<sup>62,63</sup>

**LCN epididimarias:** las LCN2, LCN5, LCN6, LCN8, LCN9, LCN10 y L-PTGDS están relacionadas con la función reproductiva masculina y son de expresión testicular y epididimaria. Así, se ha encontrado que LCN5 y LCN8 pueden transportar ácido retinoico desde las regiones proximales del epidídimo hacia los espermatozoides o el epitelio distal. En el ratón la expresión de las LCN está regulada por el receptor de andrógenos y el factor de transcripción HNF3B/FOXA2 (*hepatocyte nuclear factor 3-beta/forkhead box A2*) formando un complejo transcripcional. LCN2 en los ra-



**Figura 3.** Mecanismos de acción de los miembros de la familia AMCOM.

tones funciona como una molécula transportadora de hierro para la captación de este metal por el espermatozoide. LCN6 se localiza en la cabeza y el tallo de los espermatozoides con alta concentración en la región postacrosómica de la cabeza donde parece agregarse. LCN6 es una proteína de 163 aminoácidos y 18 kDa de masa molecular que podría como algunos de sus familiares sintetizar prostanglandinas.

LCN8 se decodifica a partir de un gen del cual se generan cinco versiones por corte y empalme alternativo (*splicing*). LCN8 y LCN10 son proteínas de alta expresión epididimaria que pueden unir y transportar retinoides. Aunque hay confusión respecto a la nomenclatura, es vital mencionar la probabilidad de que la proteína del ratón ERABP (proteína unidora de retinoides epididimaria) corresponda tanto a LCN6 como a LCN8 en la especie humana. La L-PTGDS fuera de sintetizar PGD2 ha mostrado *in vitro* la unión de retinoides y testosterona. En el ratón se han identificado otras LCN epididimarias tales como LCN12 y LCN13. Todos los genes codificantes de LCN epididimarias se localizan en un clúster génico del cromosoma 2 del ratón.<sup>64,65,66,67,68,69</sup> En la **Figura 4** se muestra un esquema sobre lo expuesto.

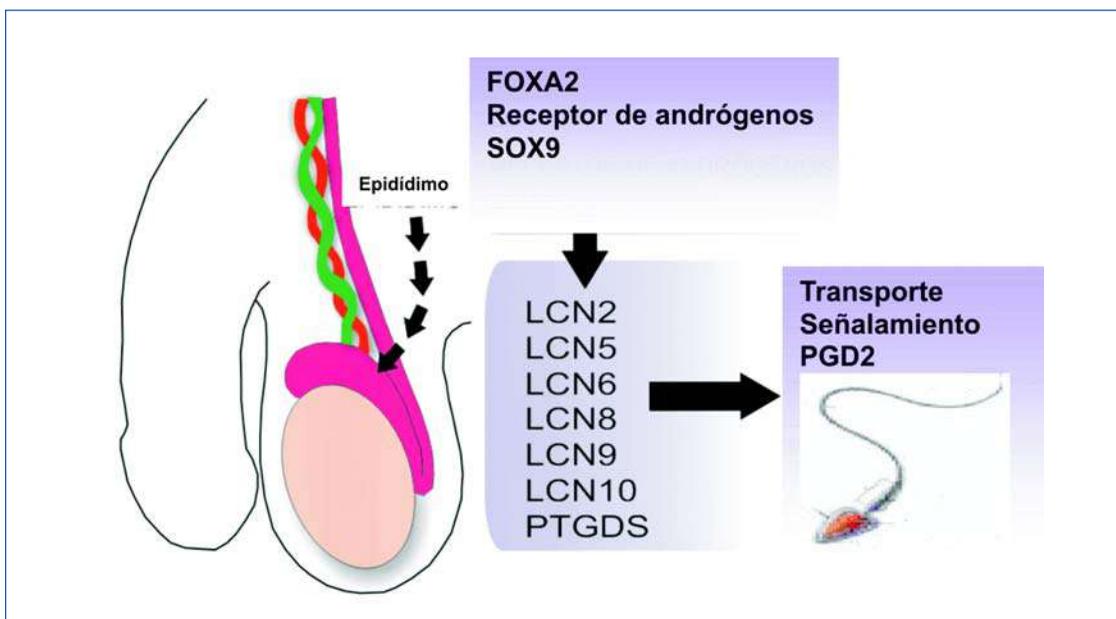
**La LCN RBP4 y la insulino-resistencia en la gestación:** el incremento de la masa grasa parece ser

una de las principales circunstancias que explican la insulinoresistencia incluso durante la gestación normal y que junto con otros factores puede ser un desencadenante de lo que se denomina como “diabetes gestacional”. Fuera del conocimiento clásico que se posee del tejido adiposo blanco (o grasa unilocular) como almacenador energético, protector mecánico e insulador térmico, en años recientes ha comenzado a ser claro el rol que posee como órgano endocrino e inmunológico. En ese orden de ideas, el órgano adiposo ha demostrado secretar lo que se denominan como *adipoquinas* y *adipohormonas*. Los ejemplos se pueden ver en la **Tabla 3**.

Los ácidos grasos pueden influenciar la expresión de estos mediadores en forma directa a través de factores de transcripción o bien indirecta. Como la RBP4 es una adipoquina que se eleva de manera proporcional al almacenamiento graso, es un directo factor inductor de insulinoresistencia en personas con síndrome metabólico X y en diabetes gestacional.<sup>70,71,72,73</sup>

## LCN y la biología feromonal

El autor y colaboradores hicieron una revisión respecto al tema.<sup>74</sup> El órgano vómero-nasal es una estructura neuroepitelial superespecializada del epitelio olfatorio,



**Figura 4.** Las LCN y el epidídimo.

**Tabla 3.** Adipoquinas y adipohormonas secretadas por el órgano adiposo

Leptina
Resistina
Adiponectina (dominio colágeno del C1q del complemento)
Factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ )
Angiotensinógeno
Ladiposina (factor D del complemento)
ASP (acylationstimulating protein o C3 del complemento)
RBP4 (retinol-binding protein 4)
Interleuquinas (IL) IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL10
PAI1(plasminogen activator inhibitor-1)
ANGPTL4 (angiopietin-like 4, denominada FIAF fasting-induced adipose factor, o HFARP fibrinogen-angiopietin-related protein)
Metalotioneínas
Factor tisular (TF, denominado CD142, tromboplastina tisular o factor de la coagulación CFIII)
Fibronectinas
Haptoglobina
Entactinas/nidógenas
Colágeno VI $\alpha$ 3
PEDF (pigment epitheliumderived factor)
HCNP (hippocampal cholinergic neurostimulating peptide, también llamado PBP (phosphatidylethanolamine binding protein, o RKIP raf kinase inhibitor protein)
LCN2
Adiponutrina
Desnutrina
Visfatina conocida como PBEF1(pre-b-cell colon-enhancing factor 1), o NAMPT- (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

el cual no es captador de olores sino de olores, es decir, que tiene receptores para captar componentes volátiles que producen los individuos de una especie biológica. Parece formar parte de todo un complejo de estructuras relacionadas con la función feromonal. Estos compuestos odoríferos se denominan feromonas y su evaluación por parte del cerebro revela datos sobre el estatus biológico de un individuo, lo cual tiene funcio-

nes claves en la elección de parejas. El primer paso en el proceso de percepción de olores y olores es la solubilización de moléculas hidrofóbicas en el moco hidrofílico nasal. En el moco existen LCN denominadas OBP (proteínas unidoras de odorantes) las cuales unen, transportan y descargan las feromonas en los receptores presentes en los neuro-olfato-receptores neuroepiteliales. Las OBPs son pues biosensores de los

cuales OBP2A se expresa en estructuras nasales, salivares, lacrimales y pulmonares, mientras que OBP2B lo es en próstata y glándula mamaria. Ambas OBPs se expresan en la placenta y el *vas deferens* masculino. Existen múltiples variantes por corte y empalme alternativo (*splicing*) de las OBPs que generan variación en el extremo carboxiterminal. OBP2A une numerosos odorantes de diversa estructura química pero en especial aldehídos y ácidos grasos de cadena larga. La capacidad de unir aldehídos se deriva de la presencia de dos residuos de lisina en el bolsillo hidrofóbico de su estructura. Algunos odorantes se producen en las glándulas sudoríparas apocrinas axilares y las secreciones de este tipo, tanto del hombre como de la mujer, son fuente de señales bioquímicas que contienen componentes fisiológicos activos que son capaces de alterar el ciclo menstrual femenino, 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 comportamental o timia. Esta proyección se canaliza por el denominado nervio terminal o par craneal cero.<sup>49,50</sup> En los hombres el odor feromonal más abundante y liberado por los microorganismos axilares es el ácido E-3-metil-2-hexenoico (E-3M2H). La LCN apolipoproteína D glicosilada a diferencia con su contraparte plasmática, es una proteína unidora y transportadora de (E-3M2H).<sup>75,76,77,78,79,80,81,82,83,84</sup>

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 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 directos, estimulando el deseo copulatorio del macho.<sup>85,86,87,88,89,90</sup>

## Las LCN como marcadores clínicos de enfermedad

**En gestación:** la función renal alterada es rasgo de la pre-eclampsia. Los niveles plasmáticos de proteínas de bajo peso molecular (ejemplo: L-PTGDS,  $\beta$ 2-

microglobulina y cistatina C) están incrementados en el tercer trimestre de las gestaciones normales, mientras los de cistatina C y  $\beta$ 2-microglobulina están aún más altos en la pre-eclampsia. Lo que aún no se ha determinado con claridad es la consecuencia patobiológica de la elevación en los niveles de estas proteínas, ni cómo se suman para producir enfermedad hipertensiva gestacional.<sup>91</sup>

**En azospermia:** las cuantificaciones de la L-PTGDS y la enzima  $\alpha$ -glucosidasa en semen son marcadores de potencial uso para hacer el diagnóstico diferencial entre azospermia obstructiva y no obstructiva. En hombres con azospermia y L-PTGDS seminal alta (>100ig/L), la obstrucción puede aseverarse sin biopsia.<sup>92,93</sup>

**Las LCN, PGD y cánceres genitales:** las interacciones estromales-epiteliales son en gran parte la clave de la organogénesis epitelial, pero también de la carcinogénesis. Se ha demostrado que la LCN L-PTGDS, sus productos las PGD2 y los metabolitos como el 15-desoxi-delta (12,14)-PGD2, son producidos por las células estromales normales e inhiben el crecimiento tumoral al activar de manera directa el factor de transcripción PPAR $\gamma$ . Es probable que este mecanismo explique la indolencia y el período de larga latencia del cáncer prostático.<sup>94</sup> Un mecanismo similar de inhibición oncogénico parece funcionar en la mama humana, dada la actividad anti-estrogénica del sistema PGD2-PPAR $\gamma$ .<sup>95</sup>

**Otras condiciones:** dado que las principales fuentes de L-PTGDS en el líquido amniótico son la orina fetal y las células amnióticas, es de esperar que su concentración en las secreciones cervicovaginales en ruptura de membranas, sean más altas que en la ausencia de ruptura. De tal forma que esta medición puede ser una herramienta útil en patología clínica para su detección durante la gestación.<sup>96</sup>

## Conclusión

Las LCN constituyen una familia proteica con actividades pleiotrópicas a nivel biológico y muchas de ellas están involucradas en fisiología y patofisiología reproductiva y de fertilidad. El conocimiento de los roles de las LCN en los tópicos revisados serán de capital importancia para efectuar aproximaciones fármaco-terapéuticas más in-

teligentes en medicina reproductiva con enfoques dirigidos tanto a nuestra especie como en campos similares como la zootecnia, inclusive enfocado hacia la preservación de especies en riesgo de extinción.

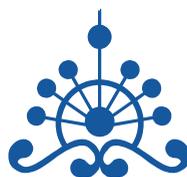
## Referencias

1. Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett* 1994; 354(1): 7-11.
2. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine; 1966- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
3. EMBASE [base de datos en Internet]. Holanda: Excerpta Medica-Elsevier; 1974- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.embase.com>
4. OMIM [base de datos en Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim>
5. HUGO [base de datos en Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine, Celera Genomics and the Sanger Center; 1989- [citado 15 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.html>
6. García GA, Clavijo D, Mejía OR, et al. Aspectos biomédicos de la familia de las lipocalinas. *Univ. Méd.* 2007; 48(2): 118-28.
7. García GA, García A. Aspectos biomédicos de las inmunocalinas en la especie humana. *Univ. Méd.* 2008; 49(1): 77-96.
8. Flower DR. Experimentally determined lipocalin structures. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 18;1482(1-2):46-56.
9. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 18;1482(1-2):9-24.
10. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996; 318:1-14..
11. Sivaprasadarao A, Boudjelal M, Findlay JB. Lipocalin structure and function. *Biochem Soc Trans.* 1993; 21: 619-22.
12. Hayaishi O. Molecular genetic studies on sleep-wake regulation, with special emphasis on the prostaglandin D(2) system. *J Appl Physiol.* 2002; 92:863-8.
13. Herlong JL, Scott TR. Positioning prostanoids of the D and J series in the immunopathogenic scheme. *Immunol Lett.* 2006;102:121-31.
14. Maesaka JK, Palaia T, Fishbane S et al. Contribution of Prostaglandin D2 synthase to progression of renal failure and dialysis dementia. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 407-14.
15. Iwa Y, Taba Y, Miyagi M, et al. Physiology and pharmacology of the prostaglandin J2 family. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2004;123(1): 34-40.
16. Pinzar E, Kanaoka Y, Inui T, et al. Prostaglandin D synthase gene is involved in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2000; 97: 4903-07.
17. Sasaguri T, Miwa Y. Prostaglandin J2 family and the cardiovascular system. *Curr Vasc Pharmacol.* 2004; 2:103-14.
18. Tanaka T, Urade Y, Kimura H et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) is a newly recognized type of retinoid transporter. *J Biol Chem* 1997; 272: 15789-95.
19. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1436: 606-15.
20. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: structure and function. *Vitam Horm.* 2000; 58:89-120.
21. Urade Y, Hayaishi O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 259-71.
22. Urade Y, Eguchi N. Lipocalin-type and hematopoietic prostaglandin D synthases as a novel example of functional convergence. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68-69:375-82.
23. García GA, Hernández S, Mejía OR, et al. Biología y patobiología humanas del complejo de absorción y transporte epitelial MegaCUBAM. *Rev Fac Med Universidad Militar Nueva Granada.* 2007; 15(1): 94-104.
24. Faber K, Hvidberg V, Moestrup SK, et al. Megalin is a receptor for apolipoprotein M, and kidney-specific megalin-deficiency confers urinary excretion of apolipoprotein M. *Mol Endocrinol.* 2006;20:212-8.
25. Flower DR. Beyond the superfamily: the lipocalin receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 327-36.

26. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005; 579:773-7.
27. Wojnar P, Lechner M, Mershak P et al. Molecular cloning of a novel lipocalin-1 interacting human cell membrane receptor using phage display. *J Biol Chem* 2001; 276: 20206-20212.
28. Wojnar P, Lechner M, Redl B. Antisense down-regulation of lipocalin-interacting membrane receptor expression inhibits cellular internalization of lipocalin-1 in human NT2 cells. *J Biol Chem.* 2003; 278: 16209-15.
29. Leone MG, Haq HA, Saso L. Lipocalin type prostaglandin D-synthase: which role in male fertility?. *Contraception.* 2002; 65:293-5.
30. Saito S, Tsuda H, Michimata T. Prostaglandin D2 and reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47: 295-302.
31. Wilhelm D, Hiramatsu R, Mizusaki H, et al. SOX9 regulates prostaglandin D synthase gene transcription in vivo to ensure testis development. *J Biol Chem* 2007; 282:10553-60.
32. Helliwell RJ, Keelan JA, Marvin KW, et al. Gestational age-dependent up-regulation of prostaglandin D synthase (PGDS) and production of PGDS-derived antiinflammatory prostaglandins in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:597-606.
33. Alttunen M, Kamarainen M, Koistinen H. Glycodelin: a reproduction-related lipocalin. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:149-56.
34. Kontopidis G, Holt C, Sawyer L. Invited review: beta-lactoglobulin: binding properties, structure, and function. *J Dairy Sci.* 2004;87:785-96.
35. Mandelin E, Lassus H, Seppala M et al. Glycodelin in ovarian serous carcinoma: association with differentiation and survival. *Cancer Res.* 2003;63: 6258-64.
36. Morris HR, Dell A, Easton RL et al. Gender-specific glycosylation of human glycodelin affects its contraceptive activity. *J Biol Chem.* 1996; 271: 32159-67.
37. Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H et al. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev.* 2002; 23: 401-30.
38. Song M, Ramaswamy S, Ramachandran S, et al. Angiogenic role for glycodelin in tumorigenesis. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2001; 98: 9265-70.
39. Yaniv E, Borovsky Z, Mishan-Eisenberg G, et al. Placental protein 14 regulates selective B cell responses. *Cell Immunol.* 2003; 222:156-63.
40. Dong M, Ding G, Zhou J et al. The effect of trophoblasts on T lymphocytes: possible regulatory effector molecules—a proteomic analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2008;21:463-72.
41. Rawn SM, Cross JC. The evolution, regulation, and function of placenta-specific genes. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2008;24:159-81.
42. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, et al. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 58: 268-79.
43. Fujikura T, Mukai M. Prostaglandin E2 synthase in syncytiotrophoblastic vesicles found in the placental intervillous space. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:361.
44. Athanasas-Platsis S, Somodevilla-Torres MJ, et al. Investigation of the immunocompetent cells that bind early pregnancy factor and preliminary studies of the early pregnancy factor target molecule. *Immunol Cell Biol.* 2004; 82: 361-9.
45. Skornicka EL, Kiyatkina N, Weber MC, et al. Pregnancy zone protein is a carrier and modulator of placental protein-14 in T-cell growth and cytokine production. *Cell Immunol.* 2004; 232: 144-56.
46. González A, Varo N, Alegre E, Díaz A, et al. Immunosuppression routed via the kynurenine pathway: a biochemical and pathophysiologic approach. *Adv Clin Chem.* 2008; 45: 155-97.
47. Kuroki K, Maenaka K. Immune modulation of HLA-G dimer in maternal-fetal interface. *Eur J Immunol.* 2007; 37:1727-9.
48. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy?. *Semin Immunopathol.* 2007; 29: 95-113.
49. Uemura Y, Suzuki M, Liu TY, et al. Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy. *Int Immunol.* 2008; 20:405-12.
50. Van den Heuvel MJ, Hatta K, Peralta CG, et al. CD56+ cells are recruited to the uterus in two waves: at

- ovulation and during the first 2 weeks after missed menses. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 59:90-8.
51. Saito S, Shima T, Nakashima A, et al. What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy?. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24:379-86.
  52. LinksKämmerer U. Antigen-presenting cells in the decidua. *Chem Immunol Allergy.* 2005; 89:96-104.
  53. Ha CT, Waterhouse R, Wessells J, et al. Binding of pregnancy-specific glycoprotein 17 to CD9 on macrophages induces secretion of IL-10, IL-6, PGE2, and TGF-beta1. *J Leukoc Biol.* 2005; 77:948-57.
  54. Sharony R, Zadik I, Parvari R. Congenital deficiency of alpha feto-protein. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:871-4.
  55. Sarafana S, Coelho R, Neves A, et al. Gestational immunology. *Acta Med Port.* 2007; 20: 355-8.
  56. Linksvon Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy—a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett.* 2008; 115(1):21-32.
  57. Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. *FASEB J.* 1992; 6:3345-53.
  58. Elangovan N, Lee YC, Tzeng WF et al. Delivery of ferric ion to mouse spermatozoa is mediated by lipocalin internalization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 319: 1096-1104.
  59. Misra UK, Gonzalez-Gronow M, Gawdi G, et al. A novel receptor function for the heat shock protein Grp78: silencing of Grp78 gene expression attenuates alpha2M\*-induced signalling. *Cell Signal.* 2004; 16:929-38.
  60. Misra UK, Gonzalez-Gronow M, Gawdi G, et al. The role of MTJ-1 in cell surface translocation of GRP78, a receptor for alpha 2-macroglobulin-dependent signaling. *J Immunol.* 2005; 174:2092-7.
  61. Ryon J, Bendickson L, Nilsen-Hamilton M. High expression in involuting reproductive tissues of uterocalin/24p3, a lipocalin and acute phase protein. *Biochem J.* 2002; 367(Pt 1):271-7.
  62. Lee YC, Liao C Jr, Li PT, et al. Mouse lipocalin as an enhancer of spermatozoa motility. *Mol Biol Rep.* 2003; 30:165-72.
  63. Lee YC, Elangovan N, Tzeng WF et al. Mouse uterine 24p3 protein as a suppressor of sperm acrosome reaction. *Mol Biol Rep.* 2005; 32: 237-45.
  64. Fouchécourt S, Charpigny G, Reinaud P, et al. Mammalian lipocalin-type prostaglandin D2 synthase in the fluids of the male genital tract: putative biochemical and physiological functions. *Biol Reprod.* 2002; 66: 458-67.
  65. Sundaram M, van Aalten DM, Findlay JB et al. The transfer of transthyretin and receptor-binding properties from the plasma retinol-binding protein to the epididymal retinoic acid-binding protein. *Biochem J.* 2002; 362: 265-71.
  66. Suzuki K, Lareyre JJ, Sanchez D et al. Molecular evolution of epididymal lipocalin genes localized on mouse chromosome 2. *Gene.* 2004; 339:49-59.
  67. Yu X, Gupta A, Wang Y, et al. Foxa1 and Foxa2 interact with the androgen receptor to regulate prostate and epididymal genes differentially. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1061:77-93.
  68. Suzuki K, Yu X, Chaurand P et al. Epididymis-specific promoter-driven gene targeting: A transcription factor which regulates epididymis-specific gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2006;250:184-9.
  69. Suzuki K, Yu X, Chaurand P, Araki Y, et al. Epididymis-specific lipocalin promoters. *Asian J Androl.* 2007; 9:515-21.
  70. Drevon CA. Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740: 287-92.
  71. Cho YM, Youn BS, Lee H, et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:2457-61.
  72. Krzyzanowska K, Zeman L, Krugluger W, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51:1115-22.
  73. Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, et al. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:49-54.
  74. García GA, Gaitán A. Biología feromonal en la especie humana. *Repert med cir.* 2008; 17: 72-89.
  75. McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression. *Nature.* 1971; 229: 244-45.

76. McClintock MK. Estrous synchrony and its mediation by airborne chemical communication (*Rattus norvegicus*). *Horm Behav.*1978; 10: 264-76.
77. Graham CA, McGrew WC. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus. *Psychoneuroendocrinology.* 1980; 5: 245-52.
78. Schmale H, Ahlers C, Blaker M et al. Perireceptor events in taste. *Ciba Found Symp.* 1993; 179:167-80.
79. Quadagno DM, Shubeita HE, Deck J, et al. Influence of male social contacts, exercise and all-female living conditions on the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 1981; 6: 239-44.
80. Zeng C, Spielman AI, Vowels BR, et al. A human axillary odorant is carried by apolipoprotein D. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1996; 93: 6626-30.
81. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, et al. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry.* 2000; 41: 7241-52.
82. Brennan PA. The vomeronasal system. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58: 546-55.
83. Duque Parra JE, Duque Parra CA. Nervio terminal: el par craneal cero. *MedUNAB.* 2006; 3: 246-9.
84. Mundy NI. Genetic basis of olfactory communication in primates. *Am J Primatol.* 2006; 68:559-67.
85. Cavaggioni A, Mucignat C, Tirindelli R. Pheromone signalling in the mouse: role of urinary proteins and vomeronasal organ. *Arch Ital Biol.* 1999;137:193-200.
86. Cavaggioni A, Mucignat-Caretta C. Major urinary proteins, alpha(2U)-globulins and aphrodisin. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482: 218-28.
87. Beynon RJ, Hurst JL. Multiple roles of major urinary proteins in the house mouse, *Mus domesticus*. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:142-6.
88. Beynon RJ, Hurst JL. Urinary proteins and the modulation of chemical scents in mice and rats. *Peptides* 2004; 25:1553-63.
89. Briand L, Trotier D, Pernollet JC. Aphrodisin, an aphrodisiac lipocalin secreted in hamster vaginal secretions. *Peptides.* 2004; 25:1545-52.
90. Armstrong SD, Robertson DH, Cheetham SA, et al. Structural and functional differences in isoforms of mouse major urinary proteins: a male-specific protein that preferentially binds a male pheromone. *Biochem J.* 2005; 391(Pt 2):343-50.
91. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 921-6.
92. Chen DY, Wang JJ, Huang YF, et al. Relationship between lipocalin-type prostaglandin D synthase and alpha-glucosidase in azoospermia seminal plasma. *Clin Chim Acta.* 2005; 354:69-76.
93. Heshmat SM, Mullen JB, Jarvi KA et al. Seminal plasma lipocalin-type prostaglandin D synthase: a potential new marker for the diagnosis of obstructive azoospermia. *J Urol.* 2008; 179:1077-80.
94. Kim J, Yang P, Suraokar M, et al. Suppression of prostate tumor cell growth by stromal cell prostaglandin D synthase-derived products. *Cancer Res.* 2005; 65:6189-98.
95. Suzuki T, Hayashi S, Miki Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human breast carcinoma: a modulator of estrogenic actions. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13:233-50.
96. Shiki Y, Shimoya K, Tokugawa Y, et al. Changes of lipocalin-type prostaglandin D synthase level during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30: 65-70.



## ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL ROTO

### ¿Qué estamos haciendo?

José Enrique Montoya R. MD \*, José L. Mercado MD\*\*, Oswaldo Ceballos B. MD\*\*\*

#### Resumen

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el servicio de cirugía vascular periférica del Hospital de San José de Bogotá D.C. Colombia, en un período de seis años. Se encontraron 21 pacientes con diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal roto, los cuales se dividieron en dos grupos, uno contenido y otro no contenido. La principal causa de mortalidad fue choque hipovolémico, seguida de estado de falla multisistémica. Los orígenes más comunes de morbilidad fueron infarto agudo del miocardio y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. El índice de mortalidad global fue de 57.14%.

*Palabras clave:* aneurisma, aorta abdominal.

*Abreviaturas:* AAAR, aneurisma aorta abdominal roto; AAARC, aneurisma aorta abdominal roto contenido; AAARNC, aneurisma aorta abdominal roto no contenido; IAM, infarto agudo del miocardio; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

## OUR APPROACH TO RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

#### Abstract

This is a descriptive retrospective study conducted in the Peripheral Vascular Surgery Service at the San José Hospital in Bogotá D.C., Colombia during a six-year period. Twenty-one patients with a diagnosis of a ruptured abdominal aortic aneurysm were found and distributed into two groups: contained and not contained ruptures. The main mortality cause was hypovolemic shock followed by a state of multisystem failure. The most common sources of morbidity were related to acute myocardial infarction and adult respiratory distress syndrome. The global mortality rate was 57,14%.

*Key words:* aneurysm, abdominal aorta.

---

Fecha recibido: septiembre 15 de 2008 - Fecha aceptado: octubre 10 de 2008

\* Residente IV Cirugía General Hospital de San José, Bogotá D. C.

\*\* Cirujano vascular. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C. Colombia.

\*\*\* Jefe de Cirugía Vascular, Hospital de San José. Profesor Titular. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

## Introducción

Millones de personas han muerto por la ruptura de un aneurisma aórtico abdominal, entre otros Albert Einstein y Charles de Gaulle. Es la décimotercera causa de muerte en Estados Unidos con más de 15.000 casos por año.<sup>1,2,3</sup> En Gran Bretaña se presentan alrededor de 6.000 muertos por la misma causa. La tasa de mortalidad de quienes llegan con vida al hospital oscila entre 40 y 70%.<sup>4,5</sup> En esta revisión hacemos la caracterización del AAAR en el Hospital de San José. En Colombia la mortalidad es similar a la descrita en la literatura médica. En un estudio efectuado entre enero de 1995 y junio de 2000 en el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, se encontraron 45 pacientes con diagnóstico de AAAR con una mortalidad del 78.3%.<sup>6</sup>

El aneurisma se define como la dilatación localizada de un vaso sanguíneo cuyo diámetro se incrementa cuando menos una y media veces más de lo normal.<sup>7</sup> La ruptura del AAA se define como la disrupción de la pared aórtica dilatada que conduce a la salida de sangre fuera del vaso. La mortalidad por ruptura varía entre 40 % y 100%. Cuando sobreviven se asocian con alto índice de complicaciones. El AAAR se clasifica con ruptura libre a la cavidad (no contenido) o bien al espacio retroperitoneal (contenido). Muchos de estos pacientes mueren después de permanecer largos períodos en unidades de cuidados intensivos o en salas generales.

La ruptura del aneurisma de aorta abdominal supone entonces una mortalidad intrahospitalaria alta. Algunos ingresan a la institución de salud en estado agónico y

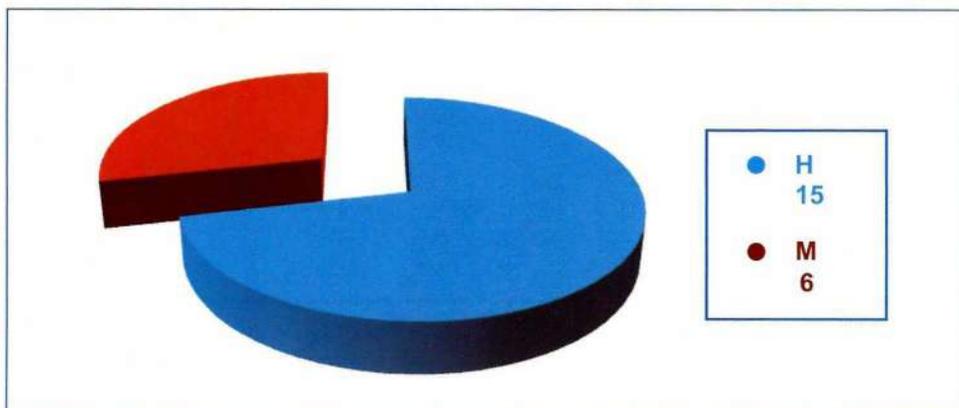
poco se benefician de la cirugía urgente o mueren durante el acto operatorio. De los que logran llegar a recuperación muchos fallecen en las 48 horas siguientes o en la primera semana postquirúrgica, aunque se brinden los cuidados médicos. En el Hospital de San José de Bogotá ocurre una evolución parecida. En éste estudio exponemos el comportamiento del AAAR, para determinar las posibles causas de morbil-mortalidad en nuestra institución.

## Metodología

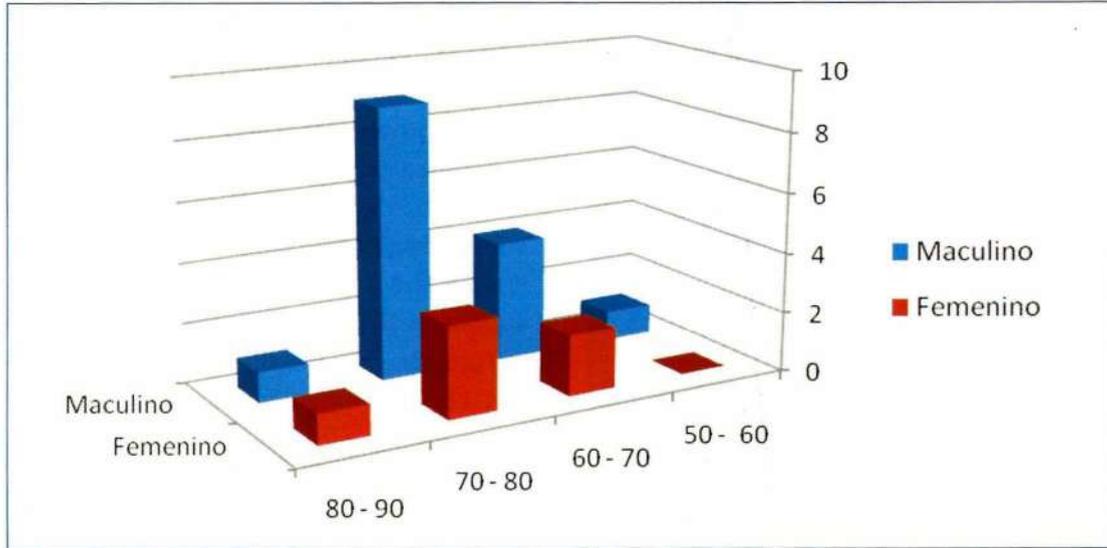
Trabajo de tipo retrospectivo y descriptivo. La fuente de información la constituyeron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron por urgencias o consulta externa del Hospital de San José, en el periodo de enero 2000 a diciembre 2006. El tamaño de la población fue el número total de pacientes con el diagnóstico y fue de 21. Se utilizó un registro para analizar en la historia las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de síntomas, tipos de diagnóstico, factores de riesgo, tamaño del aneurisma y tiempo entre el diagnóstico y la cirugía.

## Resultados

En el período comprendido entre enero 2000 y diciembre 2006 encontramos 21 pacientes con AAAR, 15 hombres y 6 mujeres con una relación de 2.5 a 1. (**Figura 1**). Edad: todos los pacientes superaron los 60 años siendo más frecuente entre la séptima y octava décadas de la vida con una frecuencia de 55% (**Figura 2**). A cuatro



**Figura 1.** Distribución de AAAR por sexo en el período 2000 a 2006 en el Hospital de San José.



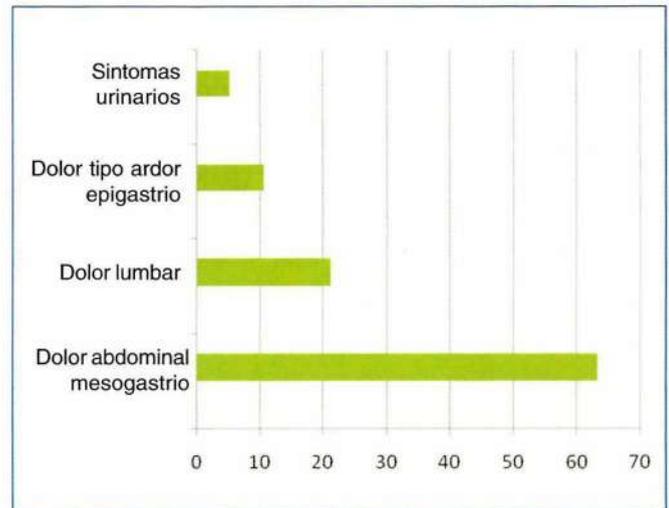
**Figura 2.** Distribución de AAAR por sexo y grupo etáreo en el período 2000 a 2006 en el Hospital de San José.

pacientes se les detectó AAAR antes del ingreso. El diagnóstico clínico fue suficiente para determinar la cirugía en diez casos. Se practicó ultrasonido en ocho pacientes. Seis se estudiaron mediante tomografía axial computarizada (TAC). El diagnóstico de AAARC por TAC tuvo una sensibilidad y especificidad de 100% y determinó características importantes como extensión proximal y distal así como también sirvió para descartar malformaciones venosas y renales<sup>8,9</sup> (Figura 3). El síntoma más frecuente fue dolor en mesogastrio, seguido de lumbalgia y epigastralgia tipo ardor (Figura 4). El

tamaño del aneurisma fue en promedio 6.3 cm con variación entre 5.8 y 8.5 cm (Figura 5).



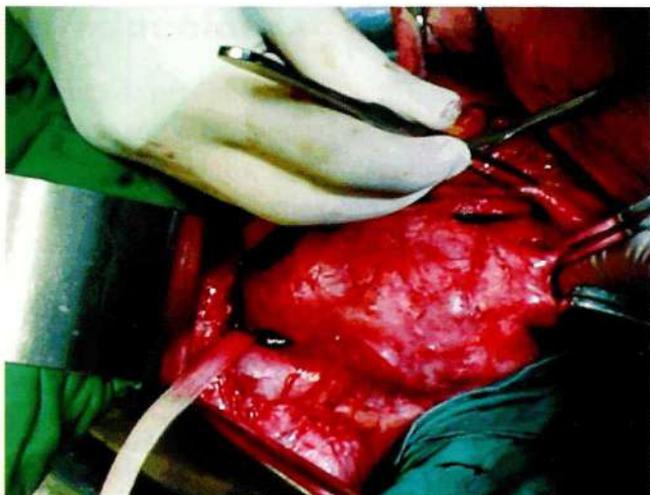
**Figura 3.** TAC abdominal contrastado en paciente con AAAR; obsérvese el sitio de prerruptura (flecha).



**Figura 4.** Distribución de los síntomas presentados por los pacientes con AAAR en el período 2000 a 2006 en el Hospital de San José.

### Comorbilidad

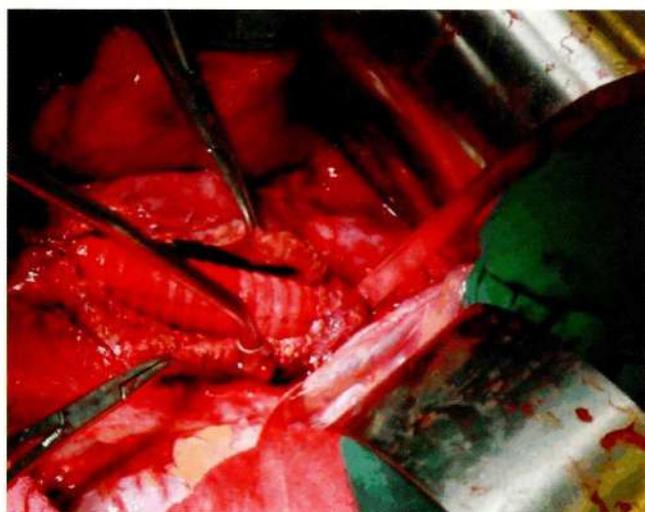
Las enfermedades que más se asociaron con AAAR fueron EPOC y tabaquismo en 64.2%, hipertensión arterial 35.3% y diabetes mellitus. Fue rara la cardiopatía isquémica. No hubo antecedentes familiares de AAA. Se encontró extensión a iliacas en doce casos.



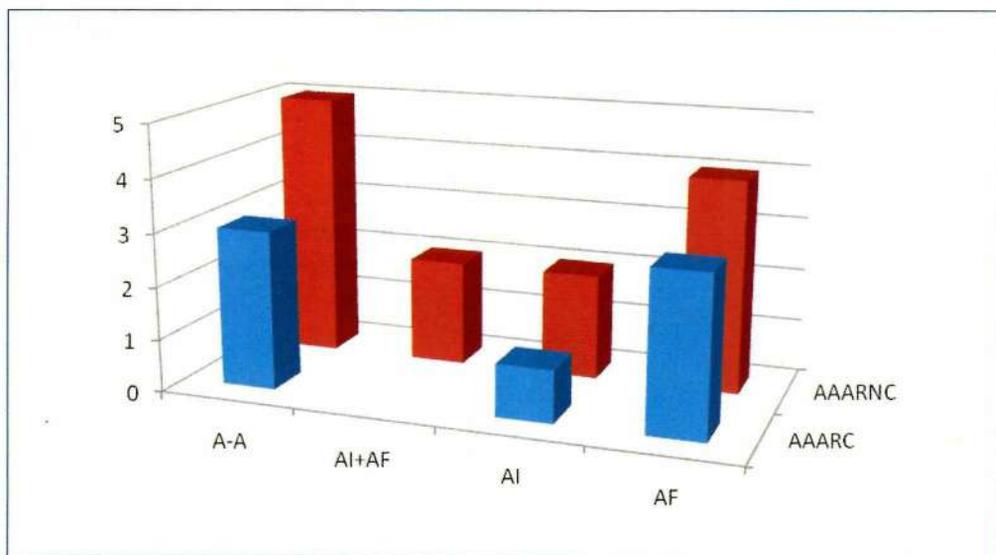
**Figura 5.** Paciente con AAA infrarrenal con ampolla prerruptura (flecha).

## Procedimientos

Fueron llevados a cirugía 21 pacientes, de ellos trece durante las primeras cuatro horas de su ingreso y siete después. Sólo uno se operó a las doce horas debido a un diagnóstico errado en el servicio de urgencias (**Figura 6**). El procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia fue endoaneurismorrafia e injerto aorto- aórtico en doce pacientes, seguido por endoaneurismorrafia e injerto aorto-femoral en seis. Como se puede apreciar en la (**Figura 7**), el procedi-



**Figura 6.** Endoaneurismorrafia e injerto aorto-aórtico en un paciente con AAA infrarrenal roto contenido.



**Figura 7.** Distribución de AAAR contenido y no contenido de acuerdo con el procedimiento realizado en el periodo 2000 a 2006 en el Hospital de San José.

## Morbilidad

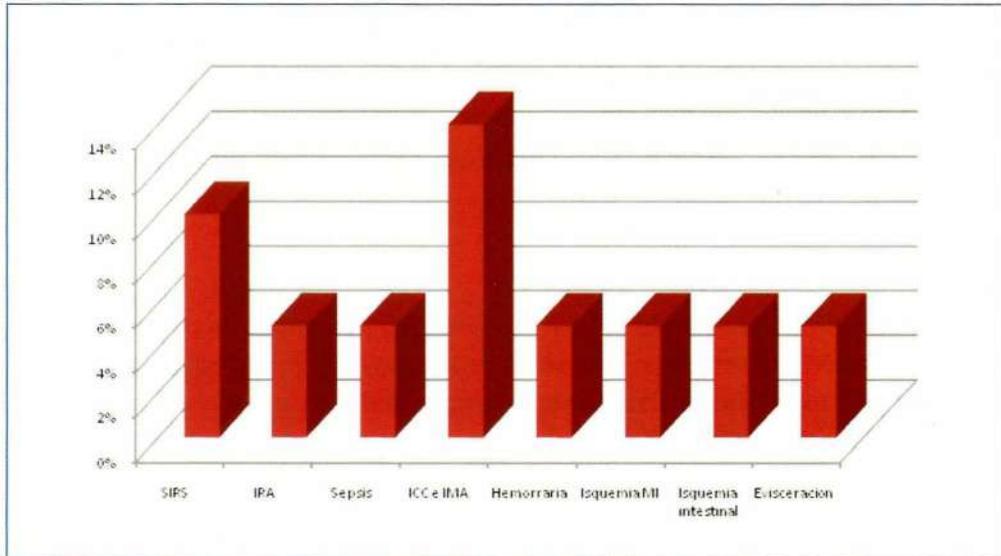
Como se anotó, un paciente falleció por choque hipovolémico por sangrado de la anastomosis proximal aórtica, dos por SDRA, tres por IAM y uno por choque séptico y falla multisistémica. Hubo complicaciones locales como isquemia intestinal o de una extremidad inferior por embolismo, evisceración no contenida y hemorragia del sitio de anastomosis (**Figura 8**).

## Mortalidad

La mortalidad global fue de 57,14 %, la del AAARC 37.5%, menor que la del AAARNC que alcanzó el 69,23 %, inferior a la reportada en la literatura (**Tabla 1** y **Figura 9**).

## Discusión

La relación masculino-femenino fue de 2.5:1 y está acorde con la literatura en el grupo de edad superior a 70 años, en quienes aumenta el riesgo de morbimortalidad de acuerdo con los criterios de EAGLE. Se ha observado que la incidencia de la AAAR en la población general es de 6,3 por cada 100.000 habitantes; entre los mayores de 65 años es de 35.5 x 100.000.<sup>10</sup> Los factores de riesgo que encontramos con mayor relación fueron EPOC, tabaquismo, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus, reportados por su asociación con una menor supervivencia.<sup>11,12,13,14,15</sup> No encontramos asociación familiar en el presente estudio, a pesar de que numerosas publicaciones la refieren en el 15% de los pacientes.



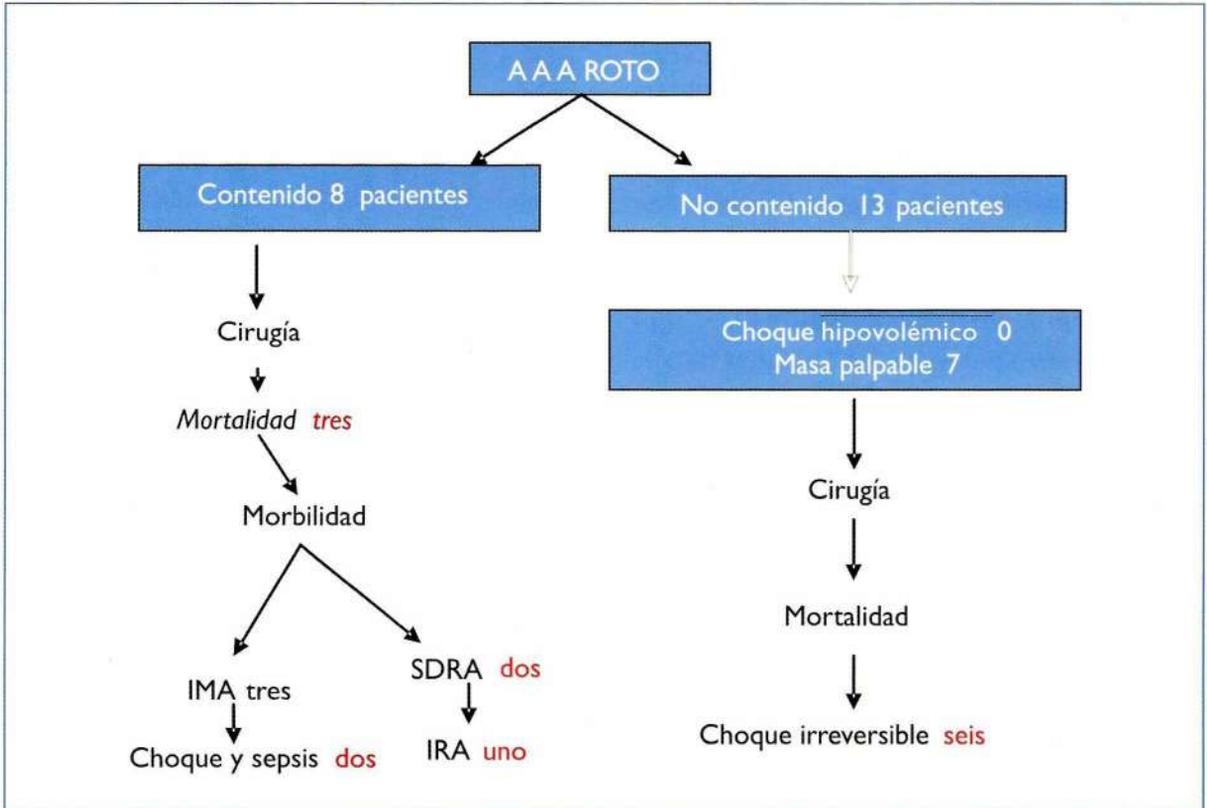
**Figura 8.** Morbilidad en los pacientes con AAAR.

**Tabla 1.** Mortalidad

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes muertos x A.A.A. Roto Contenido (3)}}{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes con A.A.A. Roto Contenido (8)}} \times 100 = 37,50$$

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes muertos x A.A.A. Roto No Contenido (9)}}{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes con A.A.A. Roto No Contenido (13)}} \times 100 = 54.14$$

$$\frac{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes muertos x A.A.A. Roto (12)}}{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes con A.A.A. Roto (21)}} \times 100 = 69.23$$



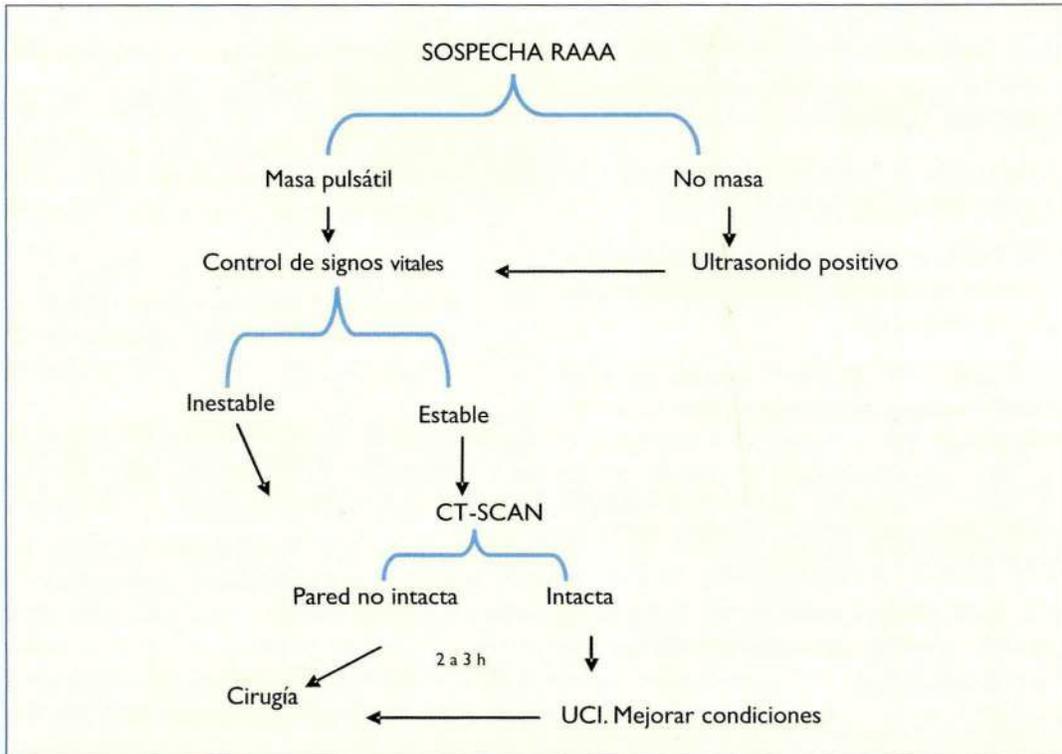
**Figura 9.** Evolución.

La presentación de la triada clínica clásica del AAAR de dolor abdominal, hipotensión y una masa pulsátil se presentó en tres pacientes. En uno, a quien inicialmente se diagnosticó urolitiasis en urgencias, se demoró la toma de conducta quirúrgica y el retraso en el manejo hizo que se operara en condiciones muy desfavorables, con choque hipovolémico y muerte posterior en UCI. La apreciación inicial errada se dió en el 5% y el 23% tuvieron una correcta, inmediata y definitiva.<sup>16,17</sup>

El diagnóstico del AAAR fue clínico. También se realizaron estudios de imágenes diagnósticas con ultrasonido, técnica muy utilizada en los servicios de urgencias con el fin de identificar AAARC.<sup>18</sup> Por protocolo de nuestro servicio, se realiza TAC como criterio de referencia, con ciertas indicaciones precisas como es la sospecha de AAARC (**Figura 10**). Ofrece una sensibilidad de 77% y una especificidad de 100%. Su valor predictivo positivo es del 100% pero el negativo llega a 89%.<sup>19</sup> Como norma, cualquier paciente con sospecha clínica de AAAR, hipotenso o con inestabilidad hemodinámica, debe llevarse a cirugía sin estudios complementarios.

Un gran porcentaje de pacientes con AAAR llegaron con ruptura libre (no contenidos) presentando choque hipovolémico y una mortalidad de 69.23%. En éstos casos el pronóstico es peor por el mayor grado de hemorragia. Las complicaciones en la reparación de un AAAR se dividen en sistémicas y locales. Entre las primeras se encuentran: IAM (7%), SDR (1 a 4%), choque séptico (5%) e insuficiencia renal (1 a 4%). De las locales se destacan la hemorragia postoperatoria (12 a 14%) y su incidencia esta relacionada con coagulopatía, isquemia de extremidades por embolización e isquemia del colon entre el 3 y el 13%.<sup>20</sup>

La mortalidad global en el Hospital de San José es de 57,14% y para el AAARNC es de 69.23%. Los estudios encontrados en la literatura mundial están muy cercanos a esta cifra y hablan de 70%.<sup>21</sup> Otro trabajo reportó una mortalidad del 68%.<sup>22</sup> Con el desarrollo tecnológico de los últimos años se han llevado a la práctica distintas técnicas de reparación endovascular que aún se encuentran en franco desarrollo. Las ventajas de estas técnicas con respecto a la cirugía abierta



**Figura 10.** Algoritmo ante sospecha de AAAR.

convencional son objeto de estudio en grandes centros de Estados Unidos. Estos permitirán evaluar y calificar con mayor objetividad su eficacia comparada con la cirugía de reparación convencional. Los mejores resultados se presentan después de un procedimiento bien planificado y programado, antes de que ocurran complicaciones como ruptura, trombosis o embolia. En la actualidad, la reparación quirúrgica abierta es el tratamiento habitual para AAAR. Estudios sobre el tratamiento de AAAR por un abordaje endovascular señalan una tasa de mortalidad menor pero son series pequeñas.<sup>23,24</sup> La mayoría de cirujanos prefieren una incisión trasperitoneal en la línea media porque ofrece una exposición amplia de la aorta abdominal y da opción de control supracelíaco si es necesario. Esta se utilizó en el 100% de los pacientes con AAAR en nuestra institución. Es posible que la reparación programada de AAA haya incidido en el descenso del AAAR a partir del año 2000. El número de AAAR y las cifras de fallecimientos producidos por esta patología pueden disminuir más mediante la detección temprana entre la población de riesgo.

## Referencias

1. Zinder MJ, Schwartz SI, Ellis H, editores. Maingot operaciones abdominales. 10a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1998.
2. Ernest CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 1993 Apr 22; 328(16): 1167-72.
3. Vargo Daniel - Component separation in the management of the difficult abdominal wall. *Am J Surg;* 2004 Dec; 188(6); 633-37.
4. Dardik A, Burleyson GP, Bowman H, et al. Surgery repair of ruptured abdominal aortic aneurysms in the state of Maryland: factors influencing outcome among 527 cases. *J Vasc Surg.* 1998; 28: 413-420.
5. Rutherford RB, et al. *Vascular surgery.* 6th ed. New York: Elsevier; 2005.
6. Garcia G, et al. Aneurisma de aorta abdominal roto, experiencia institucional Hospital Universitario San Vicente de Paul. *Rev Col Cir Vasc.* 2000; 1(2): 20-28.
7. Baker RJ, Fisher JE. *Nyhus : el dominio de la cirugía.* 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.

8. Sterbergh III w.charles, mark d gonze, md Clinicas Quirurgicas de Norteamérica Cirugía cardiotoracica y vascular. Aneurismas aorticicos abdominales y toracoabdominales. 5: 1998
9. Rowe VL. Advances in vascular imaging. *Surg Clin North Am.* 2004; 84(5): 1189-202.
10. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well defined geographic area. *J Vasc Surg.* 16:17-22,1992
11. Głowiczki P, Pairolero PC, Mucha P Jr, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms in England and Wales. *Br Med J.* 1989; 298:33.
12. Harris, LM Faggioli GL, Fiedler R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm: factors affecting mortality rates. *J Vasc Surg.* 1991; 14: 812-820.
13. Jhosansen K, Kohler RT, Nicholls SC, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm: the harboview experience. *J Vasc Surg.* 1991; 13: 240.
14. Piper G, Patel NA, Chandela S, et al. Short-term predictors and long term outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg.* 2003; 69:703-09.
15. Adembri C. Pulmonary injury follows systemic inflammatory reaction in infrarenal aortic surgery. *Crit Care Med.* 2004 May; 32(5): 1170-7.
16. Maston WA, Ahlquist R, Johnson G Jr, Meyer AA. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1992; 16:17-22.
17. Kamin RA. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2003; 21(1): 61-72.
18. Shuman WP, Hastrup WJ, et al. Suspected leaking abdominal aortic aneurysm: Use of sonography in the emergency room. *Radiology.* 1988; 168:117-119.
19. Weinbaum FI, Dubner S, Turner JW, Pardes JG: The accuracy of computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal blood in the presence of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1987; 6: 11-16.
20. Hoffman M, Avellone JC, Pleecha GR, et al. Operation for rupture abdominal aortic aneurysms: A community-wide experience. *Surgery.* 1982; 91:597.
21. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg.* 1993; 18:74-80.
22. Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, et al. The epidemiology of surgically repaired aneurysms in the United States. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 632-40.
23. Barkhordarian S. Preoperative assessment and management to prevent complications during high risk vascular surgery. *Crit Care Med.* 2004; 32(4 Suppl): S174-85.
24. Doss M. Emergency endovascular interventions for ruptured thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am Heart J.* 2002; 144(3): 544-8.



# LA UNIVERSIDAD: ¿UN ESCENARIO PARA TRANSFORMAR LA CONCIENCIA SOCIAL DE LOS PROFESIONALES?

Elizabeth Murrain Knudson\*

## Resumen

En el presente trabajo comparto algunas propuestas que nos permiten reflexionar sobre la misión de la universidad y vindicar el papel que cumple como institución formadora de sujetos con conciencia social, firmes valores humanos que respeten, promuevan y los hagan evidentes en todos y cada uno de sus actos, que no sólo respondan a las necesidades del mundo laboral sino que asuman nuevos retos y jalonen crecimiento, desarrollo y transformación social, política, económica, técnica y científica a nivel local, regional y mundial. Así lo han hecho nuestras universidades durante el siglo XX, permitiendo el avance y desarrollo de Colombia en las urbes, en las regiones e incluso aportando cerebros brillantes a otras naciones. El trabajo desarrolla dos temas: 1) las enseñanzas pedagógicas y epistemológicas de Platón y 2) el analfabetismo científico en que ha caído la formación universitaria. Para finalizar relaciono estos temas con la formación de profesionales de enfermería, cómo se debe transformar la educación universitaria y la influencia en el actual enfermero para que sea evidente a través del ser, conocer y saber hacer.

*Palabras clave:* enseñanza universitaria, conciencia social.

## IS THE UNIVERSITY A SCENARIO TO TRANSFORM SOCIAL AWARENESS ON PROFESSIONALS?

### Abstract

In the present work I share some proposals which allow us to meditate on the mission of the university and to recover the role it accomplishes as an institution to prepare subjects with social awareness, sound human values which they respect, encourage and make evident in each and every one of their actions, which not only satisfy the needs of the labor world but also assume new challenges and bring about growth, development and social, political, economic, technical and scientific transformation at local, regional and global levels. This has been achieved by our universities during the 20th century, allowing advance and development of Colombia throughout cities, regions and even has contributed with brilliant minds to other nations.. Two topics are developed in this work: 1) the pedagogic and epistemologic teachings of Plato and 2) the scientific illiteracy in which university education has fallen into. Last, I relate these topics with the training of nursing professionals, how should university education must be transformed and its influence on the current nurse in order to be evident through being, understanding and knowing how.

*Key words:* university education, social awareness.

Fecha recibido: junio 17 de 2008 - Fecha aceptado: septiembre 16 de 2008

\* Enfermera egresada de la Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Auditoria en Salud, con Diplomado en Epidemiología, dos

Diplomados en Docencia Universitaria, Magistrada del Tribunal Nacional de Ética en Enfermería período 2006 – 2010, Directora de Posgrados Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Candidata al Doctorado en Bioética de la Universidad El Bosque.

Este nuevo siglo cargado de adversidad, desigualdades que se profundizan, globalización que agudiza las inequidades y grandes amenazas pero con indudables oportunidades, guerras soterradas en donde se evidencia la destrucción implacable de pueblos diferentes y antiguos que están cargados de historia y aportes trascendentales a la humanidad, requiere una reevaluación de las universidades, en particular en lo referente a la actitud que asumen los estudiantes y los profesionales en los escenarios académicos y sociales, así como la forma como se desarrollan los procesos educativos que se han preocupado más por brindar títulos que por formar seres con valores e identidades que influyan de manera positiva en el desarrollo de la sociedad.

Resignificación de la formación universitaria que permita generar a partir de ahora esa realidad vital y concreta, formando ciudadanos de Colombia y del mundo sensibles, comprometidos no sólo con su área de influencia y desarrollo profesional, sino que a través de pequeñas acciones transformadoras (conciencia social, masa crítica) empiecen una red utópica quizás pero muy sólida, fuerte e íntegra para generar un cambio social en donde la salud y la educación sean eficientes, oportunas, pertinentes y recobren su sentido de derecho fundamental y no sólo sean la mercancía que se viene promoviendo hace más de diez años en el país. Como todo producto en el sistema capitalista busca mantenerse a través de la reducción de la inversión para abaratar costos de producción, lo que ha permitido que se pierda de vista la misión y compromiso de la universidad en aras de ser “competentes, eficientes, sostenibles y autofinanciables”, con el objeto de ser aceptados con muy buenos ojos por el mercado laboral, como si ésta fuera la máxima de la formación profesional universitaria, ofreciendo al profesional contratos a destajo y con sueldos cada vez más bajos.

## Enseñanzas pedagógicas y epistemológicas de Platón

Recreándonos en los postulados presentados por este filósofo y pedagogo, considero que toman vigencia frente a las características y actitudes que presentan los estudiantes de hoy y el papel que debe desempeñar el docente inquietando, motivando, mostrando el camino de

la vida como una fuente inagotable de conocimiento grato y placentero, contribuyendo al logro de los objetivos de la formación tanto humana como científica y técnica, con la competencia de encantar y asombrar al estudiante, no desesperanzar y frustrar...

Es por eso que retomo las enseñanzas pedagógicas y epistemológicas de Platón, creo que si nuestros currículos y pedagogías contemplan esa filosofía podremos abordar de raíz la problemática y fractura entre la universidad y el mercado, la realidad y la utopía, y por lo tanto nuestros estudiantes y egresados además de ser competentes en el conocimiento y la técnica, lo serán en lo referente al desarrollo humano. Estas enseñanzas abordan cinco postulados, los cuales son:

### 1. Modestia intelectual

**La ignorancia:** “la ignorancia no es un estado de carencia de conocimiento sino de llenura, es un estado de atestamiento intelectual”, el individuo cree saber muchas cosas, pero en verdad es mera opinión en la cual se confía sin someterla a la crítica, confrontación, reflexión, análisis y debe promover el respeto, la responsabilidad y la libertad de opinión.

**Enseñanza:** significa para Platón alimentar, limpiar la mente de opiniones mal fundamentadas, con el fin de que haya espacio para interrogarse y buscar el saber. La conciencia de la propia ignorancia es importante para el desarrollo ético de la actividad intelectual, pedagógica e investigativa. Para esto el maestro debe procurar y promover el respeto y la libertad, ya que debe transmitir que el conocimiento es relativo, falible y circunscrito. Ante lo cual toma sentido la frase de Kart Popper “la ciencia no es la posesión de la verdad, sino su búsqueda constante”.

### 2. El método – la mayéutica

¿Cómo desarrolla Platón la enseñanza pedagógica y la epistemología fundamental? Expresa el pedagogo y filósofo que es un partero de lo espiritual “él ayuda a dar a luz las ideas, los pensamientos”, “no concibe la enseñanza como la mera transmisión de conocimientos, sino como un proceso de descubrimiento y apropiación”.

El proceso de aprendizaje de un saber es individual, donde el alumno va poco a poco construyendo sus categorías conceptuales. “El maestro entiende que él es un compañero en la aventura de sus alumnos hacia la construcción de su propio conocimiento”, pasará de una pedagogía transmisionista y repetitiva a una abierta, participativa y dinámica, donde los alumnos son en última los responsables de su propio saber.

Sócrates ayuda a Teeteto a que ofrezca el fruto de su reflexión crítica y argumentación, lo ayuda a desarrollar el conocimiento a través de sus preguntas, pero la mayéutica se limita a secundar la inteligencia que está en “proceso de parto”, recoge los frutos, los examina, considera si es viable, los somete a la crítica y genera nuevos esfuerzos.

### 3. El asombro

El conocimiento es fundamentado; la ciencia existe gracias a que otros fueron capaces de asombrarse, maravillarse. El conocimiento se inicia con la admiración “ella impulsó a los primeros pensadores a realizar especulaciones filosóficas.” “El comienzo de todos los saberes es la admiración ante el hecho de que las cosas sean lo que son”. Nos pone en condiciones de pensar. El que no se admira ni siquiera puede preguntarse y sin preguntar no hay conocimiento. Plantea la exigencia de conocer la verdad, sólo la genuina admiración despierta la reflexión. Es difícil conquistar un conocimiento fundamentado para quien todo lo ve como evidente y no es capaz de asombrarse, de encontrar algo de misterio en la realidad social o física que lo rodea.

### 4. El conocimiento fundamentado

La apropiación del conocimiento necesita tiempo, no puede ser improvisado, quien lo desee adquirir en cualquier área del saber no puede crear respuestas, necesita tiempo para sacar las consecuencias que van implícitas en las preguntas. La investigación es el único camino para llegar al conocimiento fundamentado y necesita tiempo para desarrollarse. Quien está obligado a dar respuestas en tiempo fijo es en la terminología platónica “un esclavo ignorante”. La conquista del verdadero conocimiento exige madurar ideas, moldear los pensamientos y per-

feccionar el discurso, es una tarea lenta, en la cual no se aceptan las improvisaciones.

Una de las crisis de la sociedad actual es tener demasiada información que no se asimila, esto lleva a que el diálogo se torne polémico al buscar respuestas rápidas, inmediatas, promoviendo opiniones y no el saber fundamentado. Lacan en los principios de la cura dice que “hay un tiempo interior que no es psicológico, es decir, que no consiste en que el sujeto sea lento o rápido, sino que todo orden de complejidad requiere un determinado tiempo para engendrar un sólido conocimiento”.

## 5. La diferencia entre la doxa y el episteme

El conocimiento común no es metódico ni crítico, se queda en la superficie, en la sugestión de los sentidos, tomando los datos de la percepción como si fuera la realidad misma; los juicios que formula expresan menos opiniones. Aceptar que las verdades científicas son relativas no significa afirmar que la ciencia no tenga como meta la razón, la búsqueda de la verdad; como esta no significa poseerla, el investigador, a pesar de haber realizado su trabajo con todo rigor metodológico, honestidad y crítica, debe estar conciente que su verdad nunca puede aspirar al saber absoluto, puesto que siempre puede resultar otra verdad mejor fundamentada u otras respuestas más apropiadas para resolver el problema que está enfrentando.

## Analfabetismo científico

Blanca Inés Prada dice que los docentes universitarios en la actualidad: 1) Ignoran el dominio de un idioma extranjero y con dificultad llegan al mundo intelectual internacional. 2) Se lee muy poca literatura científica (menos que la literatura general). La pobreza en los hábitos de lectura de los docentes no promueve la pasión por el libro en el estudiante, la era de las fotocopias sin contexto se ha impuesto, y da como resultado la formación de profesionales mediocres, con muy débil formación científica y ética para lograr la interiorización de valores fundamentales para la convivencia democrática. 3) En Colombia la ciencia tiene muy poco espacio y aún los que han pasado por la universidad carecen de formación cien-

tífica, esto es apropiación de conocimientos fundamentales, porque no han recibido una formación que les permita entender el desarrollo científico, ni siquiera dentro de la propia profesión. 4) Tienen desprecio por la profesión docente investigativa. El docente investigador necesita gozar de un mínimo de comodidades más allá de lograr sobrevivir, espera ante todo el reconocimiento social que le ayude desde el punto de vista moral a su tarea; requiere además: a) asignación de tiempo para preparar sus clases (tiempo real, coherente con las características de las temáticas propuestas, la búsqueda bibliográfica, la producción de material didáctico y audiovisual, etc.); b) tiempo para escribir documentos, redactar informes, participar en seminarios nacionales e internacionales, dialogar con sus estudiantes (y sus propios pares) y para corregir trabajos y tareas; c) el tiempo es poco valorado y casi menospreciado, incluso por los mismos colegas por falta de respeto en el escenario académico y consideración, para evitar comportarse como un comerciante de saberes. Kant dice “ la honradez hace que uno reconozca sus errores y no encubra sus puntos flacos. Quien carece de ella maneja los productos del entendimiento como el comerciante sus mercancías, ocultando los puntos flacos y engañando al público en general”. 5) Este desprecio por la labor docente y la investigativa tiene que ver también con el que se tiene en nuestra sociedad por el desarrollo teórico que contribuya a resolver problemáticas locales. K. Popper dice “los temas científicos son enunciados universalmente; son como todas las representaciones, sistemas de signos y símbolos... los temas son redes que lanzamos para apresar aquello que llamamos el mundo: para racionalizarlo, explicarlo y dominarlo, y tratamos de que la malla sea cada vez mas fina”.

## La formación profesional en enfermería

Cuando pienso en la formación universitaria y en particular de enfermeros, algunas de las preguntas que me inquietan son: ¿Es la universidad realmente un espacio de formación de profesionales? ¿Qué nos significa a los docentes la idea de formar profesionales? ¿Quizás la adquisición de conocimientos técnicos y científicos? ¿El dominio de temas culturales, académicos e investigativos? Mejor aún, capacitación en un área que para nuestro

caso es ciencias de la salud. ¿Dominio del conocimiento de la disciplina de enfermería?

Desde mi formación en pregrado he concebido la formación profesional como ese espacio en el cual se me permitió, cultivó y potenció la integralidad de mi esencia humana desde la dignificación del SER.

## ¿Qué define a un profesional?

Ya en 1910 Abraham Flexner identificó varias características que aun hoy son válidas e importantes para definir un profesional: conocimiento, especialización, responsabilidad intelectual e individual y conciencia de grupo bien desarrollada. Después, varios autores de diversos campos han presentado otras perspectivas y reforzado las enunciadas por Flexner, con elementos como: autonomía, investigación, colegialidad (comprende identidad profesional, colegaje, es decir respeto en la interrelación con pares, agremiación y empoderamiento profesional), y colaboración e innovación (creatividad, recursividad). Integraré estos elementos que definen a un profesional en los tres que abordamos desde la formación, como son: *ser, conocer y el saber hacer*.

Es necesario recordar que la enseñanza en enfermería está fundamentada en el modelo militar y religioso por lo cual es autocrático, transmisionista, mecanicista y tradicionalista, por tanto hay que transformar el paradigma educativo mas allá de las corrientes de mercado que transforman los nombres pero que en esencia continúan igual de rígidos y repetitivos, es necesario sensibilizar y formar a los docentes en el modelo pedagógico que promueve la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, de la escuela activa y el aprendizaje significativo.

Es por eso que no podemos bajo ninguna razón olvidar que la labor académica universitaria debe jalonar los procesos sociales, políticos, económicos de la nación y que somos responsables por acción o por omisión de la situación actual de la salud y de la educación, al mantenernos en un aislamiento de los escenarios donde se toman las decisiones. Hemos dejado espacios vitales conquistados por nuestros maestros, espacios que fueron políticos, económicos, de liderazgo e identidad profesional. La invitación es a compartir esta disertación transversalizada por el liderazgo positivo, la identidad profesional y social

ELEMENTOS	DEFINICIÓN
<p><b>Actitud=ser:</b> deseo de cuidar y capacidad para hacerlo</p>	<p>DESEO: implica mantener la atención centrada en lo que es mejor para el sujeto de cuidado, respetar valores, creencias, estar dispuesto a apoyarlos, a pesar de que sus problemas empeoren; además mantener siempre un estilo de vida saludable que permita ayudar a los otros y trabajar intensamente para que estas condiciones se conviertan en hábitos.</p> <p>CAPACIDAD: contiene y requiere dos dimensiones específicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprenderse a sí mismo, implica aprender sobre las propias tendencias, reacciones, hábitos, los cuales cambian a medida que la persona madura y afronta diferentes situaciones; la capacidad requiere el compromiso de aprender sobre sí mismo y reconocer cómo los propios valores y el marco de referencia puede influir en el pensamiento y la capacidad para comprender a los demás, facilitando un pensamiento cada vez más objetivo.</li> <li>2. Comprender a los demás, implica aprender a escuchar empáticamente; significa conectarse con los sentimientos del otro, identificarse con sus luchas, con sus frustraciones, con sus necesidades y deseos, y después desprenderse de esos sentimientos y recuperar el propio marco de referencia. Esta capacidad permite identificar necesidades, prioridades y hallar objetivos comunes.</li> </ol> <p>Estos elementos fundamentalmente son brindados y/o fortalecidos mediante la salud mental y la ética.</p> <p>Los valores indispensables para cultivar son: la constancia, atención, exactitud, precisión, responsabilidad, respeto, prontitud, vigilancia y puntualidad.</p> <p>Los principios bioéticos que se deben cultivar son: beneficencia, autonomía y justicia.</p>
<p><b>Conocimiento=saber:</b> qué hacer y por qué hacerlo</p>	<p>El conocimiento es muy diverso y el enfermero debe esforzarse por actualizarse en forma permanente para actuar de manera segura, eficiente y oportuna de acuerdo con la información científica existente, esa base de conocimientos incluye tres áreas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las ciencias básicas: matemáticas, química, física, biología, bioquímica, anatomía, fisiología, microbiología, farmacología, fisiopatología, etc.</li> <li>2. Las humanísticas: comunicación, legislación, ética, sociología, antropología, filosofía, psicología, contexto social, economía, política, artes, deportes, etc.</li> <li>3. Las específicas profesionales: donde encontramos todas las áreas de cuidado de la salud y de la vida por ciclo vital o como lo tenga diseñado cada facultad o programa.</li> </ol> <p>Los valores indispensables para cultivar son: dedicación, disciplina, aplicación, lectura, enseñanza, sistematización, corrección, respeto, responsabilidad, estímulo, compromiso, motivación, aprendizaje.</p> <p>Los principios bioéticos que se deben cultivar son: beneficencia, autonomía y justicia.</p>

<p><b>Habilidad=saber hacer:</b> cómo hacerlo</p>	<p>Implica el desarrollo de habilidades:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manuales: las cuales se requieren para desarrollar en forma eficiente los procedimientos técnicos y se va adquiriendo en el laboratorio y en la experiencia clínica.</li> <li>2. Intelectuales: son indispensables para resolver problemas y tomar decisiones; el pensamiento crítico en enfermería supone uno deliberado y dirigido al logro de los objetivos; pretende emitir juicios basados en pruebas no en conjeturas (conceptos, no opiniones) y se fundamenta en los principios de la ciencia y el método científico.</li> <li>3. Interpersonales: se requieren para establecer relaciones positivas y productivas; la incapacidad de hacerlo impide el conocimiento de los hechos reales, la comprensión de la esencia de los problemas y el poder obtener ayuda de los demás o ser miembro efectivo del equipo de cuidadores y de la salud, ya que hace viable el trabajo intergremial, interdisciplinar, transdisciplinar.</li> </ol> <p>Los valores indispensables para cultivar son: amabilidad, respeto, benevolencia, prudencia, fraternidad, tolerancia, aprecio, consideración, estimación, gratitud, solidaridad.</p> <p>Los principios bioéticos que se deben cultivar son: beneficencia, autonomía y justicia.</p>
---	---

fuerte, y la toma de decisiones políticas para lograr los tres elementos en los que creo que se debe centrar la universidad que no son nuevos, no los estoy descubriendo yo, sino reconquistándome, recreándome en el trascendente sentido que representan cada día más.

Recreación y reconquista que integra, en el proceso de formación de los profesionales, prácticas pedagógicas sensibles, coherentes y dinamistas como las planteadas por Platón en sus disertaciones pedagógicas, donde encantemos-enamoremos a los estudiantes con el ser de enfermería para que se comprometan con el saber y el querer hacer, de esa manera sueño que la universidad como expresión genérica, recobre el papel formador de profesionales útiles para la sociedad más allá del desempeño específico de una tarea u oficio laboral.

Para finalizar, retomando unas palabras del ya fallecido Héctor Abad Gómez sobre el desempeño docente universitario, las dejo en el cierre para su reflexión personal y colectiva, colegas y estudiantes de enfermería, ya que es indiscutible que el conocimiento y desarrollo profesional se debe ver reflejado en actos humanos de cuidado, de otra manera estaremos como universidades en-

trando al proceso tayloriano de entrega de títulos más no de formación de profesionales:

*“El mero conocimiento no es sabiduría. La sabiduría sola tampoco basta. Son necesarias la sabiduría y la bondad para enseñar y gobernar a los hombres. Aunque podríamos decir que todo hombre sabio, si verdaderamente lo es, tiene también que ser bueno. Porque la sabiduría y la bondad son dos cosas íntimamente entrelazadas. Lo que deberíamos hacer los que fuimos alguna vez maestros sin antes ser sabios, es pedirles humildemente perdón a nuestros discípulos por el mal que les hicimos”.*

## Lecturas recomendadas

- Abad Gómez H. Manual de tolerancia. 4a ed. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 1996.
- Bauman, A. Entornos de práctica favorables: lugares de trabajo de calidad atención de calidad al paciente. Carpeta de herramientas de información y acción. Ginebra: Consejo Internacional de Enfermeras CIEK; 2007.

- Cortina, Adela. Ética de la sociedad civil : Madrid, España: Anaya, 1994.
- Cortina A. La educación del hombre y del ciudadano. Rev. Iberoam. Educ [serie en Internet] 1995 [citado 28 ene 2008]; 7 [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.rieoei.org/oeivirt/rie07a02.pdf>
- Cortina A. Éticas del deber y éticas de la felicidad [monografía en Internet]. Madrid, España: Fundación Xavier Zubiri; 1996 [citado 28 ene 2008]. Disponible en: <http://www.zubiri.net/bol5.html>
- Delors J, et al.. La educación encierra un tesoro: informe a la UNESCO de la Comisión Internacional sobre la Educación para el siglo XXI. Paris : UNESCO; 1996.
- Gutiérrez de Reales E. El carácter de la enfermera que cuida. Revista Kaana- úai. 2007; 2(1): 8-14.
- Hernández Arriaga JL. Bioética General. Bogotá : Manual Moderno; 2002.
- Ibáñez LE, Sarmiento de Peñaranda LV. El Proceso de enfermería. 1a ed. Bucaramanga: Editorial Universidad Industrial de Santander; 2003.
- Molina P. Cuidado y enfermería. Revista Kaana-úai, 2007; 2(1): 15 -17.
- Moore GE. Ética. Bogotá: Labor; 2000.
- Murrain Knudson E. Enfermería de cara al siglo XXI: hacia la redefinición de la formación y la práctica. Revista Kaana-úai. 2007; 2(1): 36-39.
- Prada Márquez BI. Epistemología, universidad, ética y valores, ensayos. Bucaramanga: Editorial Universidad Industrial de Santander; 1995.



## FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Personería Jurídica: 10917 01-12-1976 Resolución Ministerio de Educación Nacional No. 0125

Facultad de Instrumentación Quirúrgica  
Código Icfes 270246100281100111100

Oficina de admisiones: Carrera 19 No 8A-32 Edificio docente P. 1  
PBX: 3538100 Ext: 3615/3613 Fax: 3614  
E-mail: [instrumentacion@fucsalud.edu.co](mailto:instrumentacion@fucsalud.edu.co)  
<http://www.fucsalud.edu.co>

Título Otorgado  
Instrumentador Quirúrgico

I SEMESTRE	II SEMESTRE	III SEMESTRE	IV SEMESTRE	V SEMESTRE	VI SEMESTRE	VII SEMESTRE	VIII SEMESTRE
*Biología	*Microbiología	*Patología I	*Patología II	*Práctica I	*Práctica II	*Práctica III	*Práctica IV
*Morfofisiología I	*Morfofisiología II	*Cuidados básicos en salud	*Epidemiología	*Bioética	*Didáctica	*Mercadeo	
*Física	*Esterilización	*Farmacología	*Técnicas quirúrgicas III	*Administración hospitalaria	*Proyecto de investigación	*Seminario de investigación	
*Química	*Bioquímica	*Anestesia	*Técnicas de Instrumentación III	*Investigación II			
*Introducción a la instrumentación	*Técnicas quirúrgicas I	*Técnicas quirúrgicas II	*Inglés II				
*Comunicación oral y escrita	*Instrumentación I	*Técnicas de Instrumentación II	*Constitución política y derecho en salud				
*Informática	*Sociología	*Inglés I	*Ética General				
		*Psicología	*Administración general				
			*Investigación I				

# CAMBIOS DEL ESQUEMA ANTIBIÓTICO EN NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

## Valor del cultivo de esputo en pacientes ingresados al Hospital de San José, Bogotá D.C.

Guillermo Pinzón MD\*, Javier Galeano MD\*\*, José Ignacio Hernández MD \*\*\*

### Resumen

**Introducción:** la utilidad del Gram y cultivo de esputo para el manejo y seguimiento de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es aun controversial. **Objetivo:** describir la frecuencia de cambio del manejo antibiótico de acuerdo con el resultado del cultivo de esputo en enfermos hospitalizados con NAC. **Tipo de estudio:** descriptivo de corte transversal. **Métodos:** pacientes ingresados al servicio de medicina interna del Hospital de San José con diagnóstico clínico y radiológico de NAC que no requirieran manejo en UCI. Se incluyeron 86 casos en un período de cuatro meses a quienes se les aplicó al ingreso la escala de pronóstico CURB 65, la presencia o no de comorbilidades, la positividad del Gram y cultivo de esputo, la estancia hospitalaria y el cambio de antibiótico de acuerdo con el resultado del cultivo de esputo si la muestra era significativa. **Resultados:** el promedio de edad de la población fue 58.8 años (DS 21.7). El 45% tenía comorbilidades al ingreso y el 37% algún tipo de complicación asociada con la NAC. En la escala de CURB-65 el 52% tenía un punto, dos puntos el 27%, tres el 3.5 % y con cuatro el 2%. La respuesta a la terapia antibiótica se observó en el 85% y la frecuencia del cambio antibiótico según el reporte de cultivo ocurrió en el 10% (6/62). La mediana de días de estancia hospitalaria fue de cinco. El 95% egresó del hospital y el 5% restante fue trasladado a otro servicio. **Conclusiones:** el Gram y cultivo de esputo son ayudas diagnósticas de bajo costo y útiles en pacientes con NAC clasificados según las escalas de severidad de alto riesgo o neumonías severas, en donde el aislamiento del germen es crucial para dirigir la terapia antibiótica; en neumonías no severas no han demostrado mayor utilidad ya que pocas veces hay aislamiento del germen y no generan cambios en el manejo del paciente. Se debe asegurar la adecuada toma y procesamiento para aumentar la probabilidad de aislamiento.

**Palabras clave:** neumonía adquirida en la comunidad, Gram de esputo, cultivo de esputo, CURB 65.

**Abreviaturas:** NAC, neumonía adquirida en la comunidad; DS, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EN, enfermedad neurológica; PSI, índice de severidad pulmonar.

## CHANGES IN ANTIMICROBIAL REGIMES TO TREAT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

### Value of sputum culture in patients admitted to the San José Hospital, Bogotá D.C.

#### Abstract

**Introduction:** the applicability of sputum Gram stain and culture to define management and follow-up of patients with community-acquired pneumonia (CAP) remains controversial. **Objective:** to describe the frequency of changes in

Fecha recibido: septiembre 4 de 2008-Fecha aceptado: octubre 3 de 2008

\* Médico y cirujano, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Residente III de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud. Especialista en Seguridad Social, Instituto de Ciencias de la Salud CES.

\*\* Médico y cirujano, Universidad Nacional de Colombia. Residente III de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud, Bogotá D.C.

\*\*\* Jefe del Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Miembro de Número de la Sociedad de Cirugía de Bogotá. Bogotá D.C.

antimicrobial therapy based on results of sputum culture in hospitalized patients with CAP. *Type of study*: this is a descriptive cross sectional study. *Methods*: patients admitted to the Internal Medicine Department at the San José Hospital with radiologic and clinic diagnosis of CAP who did not require ICU care were selected. Eighty-six (86) cases in a four-month period were included. They were graded with the CURB-65 prediction scale upon admission considering comorbid factors, positive sputum Gram stain and culture, hospital stay and change of antimicrobial therapy based on the result of the sputum culture when sample was substantial. *Results*: the mean age of the study population was 58,8 years (SD 21,7). Forty-five percent (45%) had comorbidities upon admission and 37% had some type of complication associated to CAP. In the CURB-65 scale 52% rated one point, 27% rated two points, 3,5 % three points and 2% four points. Response to antimicrobial therapy was observed in 85% and a change of antimicrobial regime based on culture results occurred in 10% (6/62). The median number of days in hospital was five. Ninety-five percent (95%) were discharged from the hospital and the remaining 5% were transferred to another department. *Conclusions*: sputum Gram stain and culture are low-cost diagnostic tools and are useful in patients with CAP classified according to the high-risk severity scales or severe pneumonias, in which isolation of the pathogen is crucial to tailor antimicrobial therapy; in non-severe pneumonias they have not shown mayor applicability for in a very small number of cases the etiologic organism is isolated and no changes in patient management are generated. Adequate sample obtention and processing must be ensured in order to increase likelihood of isolation of etiologic organism.

*Key words*: community-acquired pneumonia, sputum Gram stain, sputum culture, CURB-65.

## Introducción

La utilidad del Gram y cultivo de esputo para el manejo y seguimiento de los pacientes con NAC es aun controversial, los datos de estudios previos concluyen que la utilidad es limitada por una baja sensibilidad, pero los datos también muestran una especificidad de más del 80% para el diagnóstico de neumonía por *Streptococcus pneumoniae*.<sup>1</sup>

Aunque algunas autoridades sostienen que no existe evidencia suficiente a favor del uso rutinario del Gram de esputo para el diagnóstico inicial de la NAC, las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA *de las siglas en ingles*) junto con la Sociedad Americana del Tórax (ATS) recomiendan la realización del Gram y cultivo de esputo para quienes requieran hospitalización.<sup>1,2</sup> Así mismo consideran que el Gram de esputo es indispensable para la adecuada interpretación de los cultivos del mismo y puede tener valor en los estudios epidemiológicos y el seguimiento clínico, sobre todo para la evaluación de nuevos antibióticos y la detección de gérmenes patógenos que no colonizan la vía aérea.<sup>3</sup>

El rendimiento de la prueba está determinado por diversos factores que limitan su utilidad, entre los cuales se incluyen la inadecuada toma de la muestra, poca colaboración del paciente, pobre entrenamiento del personal que toma y manipula la muestra, procesamiento tardío e

inadecuada interpretación de los resultados. Esto se ve reflejado en el amplio rango de sensibilidad y especificidad reportada en los diversos estudios que oscila entre 35 y 96% y entre 12 al 96% respectivamente.<sup>4</sup> Es un examen de bajo costo y sí se realiza de manera correcta puede guiar la selección del tratamiento antibiótico, mejorar el manejo de organismos resistentes, racionalizar recursos y disminuir los efectos adversos asociados con esquemas antibióticos de amplio espectro, reduciendo además la posibilidad de resistencia al fármaco y largas estancias hospitalarias.<sup>4</sup> El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de cambio del manejo antibiótico de acuerdo con el resultado del cultivo de esputo en pacientes hospitalizados con NAC en nuestra institución.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 86 pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital de San José, con diagnóstico de NAC entre octubre de 2007 y marzo de 2008. Los criterios de inclusión comprendieron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NAC, definido por la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: fiebre (temperatura >38°C) o hipotermia (<36°C), tos de reciente aparición (con o sin expectoración descrita como menor de 15 días de duración), disnea, diaforesis, cambios en las

características del esputo en pacientes tosedores crónicos, aparición de infiltrados recientes en la radiografía del tórax y hallazgos auscultatorios concordantes con neumonía (estertores finos localizados, síndrome de consolidación o de derrame pleural) y que requirieran manejo hospitalario.

Se excluyeron quienes hubiesen recibido tratamiento antibiótico en los tres meses anteriores al ingreso (referido por el paciente, una fórmula médica reciente o documentado en la historia clínica), los que reingresaron con diagnóstico de NAC (tratados previamente en la institución o en otros centros), aquellos con enfermedades inmunosupresoras (infección por virus de inmunodeficiencia humana, déficit adquirido o congénito de la inmunidad), pacientes con diagnóstico de NAC que se categorizaran para ser manejados de forma ambulatoria o que requirieran unidad de cuidado intensivo.

De la historia clínica de ingreso se tomaron los antecedentes médicos de patologías específicas como diabetes mellitus (definida según los criterios de la *Asociación Americana de Diabetes - ADA*), EPOC (criterios en la estrategia global para el diagnóstico, manejo y rehabilitación de la EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (según la clasificación de la *American Heart Association - AHA*), insuficiencia renal crónica y enfermedades neurológicas crónicas degenerativas como Parkinson, Alzheimer, secuelas permanentes o transitorias de trauma craneoencefálico y trauma raquímedular.

La presencia al ingreso de complicaciones relacionadas con la NAC se describieron como derrame pleural complicado o no (líquido pleural: LDH > 1.000, PH < 7.2, glucosa < 40 mg/dL), empiema (material purulento en muestra de líquido pleural y/o Gram positivo), sepsis (tensión arterial < 90/60 mm Hg, taquicardia mayor de 90 por minuto), taquipnea > 30 por minuto, leucocitosis mayor de 12.000 o leucopenia menor de 4.000) y absceso pulmonar documentado por radiología convencional.

Se aplicó la escala *CURB 65* al ingreso de todos los pacientes, además de radiografía de tórax, nitrógeno ureico, creatinina y electrolitos como parte de la valoración inicial de acuerdo con la guías para el manejo de la NAC del servicio de medicina interna y se solicitó muestra de esputo para realización de Gram por la terapeuta

respiratoria, cuyo resultado se obtuvo en un período que varió entre 60 y 90 minutos, según el protocolo de atención del laboratorio del Hospital de San José. Las muestras representativas (> de 25 polimorfonucleares y menor de 10 células epiteliales con un germen predominante) se enviaron a cultivo de esputo para obtención de germen específico y sensibilidad antimicrobiana, el cual fue reportado a las 72 horas de la recolección y se documentó si hubo cambio en el esquema antibiótico empírico inicial de acuerdo con dicho reporte. Se realizaron evaluaciones intrahospitalarias para determinar la respuesta clínica adecuada a la antibioticoterapia empírica inicial que fue determinada por ausencia de fiebre en las primeras 72 horas, disminución de la disnea, resolución de la taquicardia y reducción del conteo leucocitario del 10% en el cuadro hemático de control en las primeras 72 horas. El seguimiento se realizó hasta que egresaran del servicio de medicina interna, entendiéndose como egreso el traslado a UCI, la muerte o la salida del hospital para continuar manejo ambulatorio. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital de San José.

*Análisis estadístico:* se utilizó la estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se presentan como promedios con DS ó mediana cuando no se documentó distribución normal de los datos. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de los datos se utilizó el programa *STATA 10®*. La base de datos se desarrolló en *Excel, Microsoft Office 2007*.

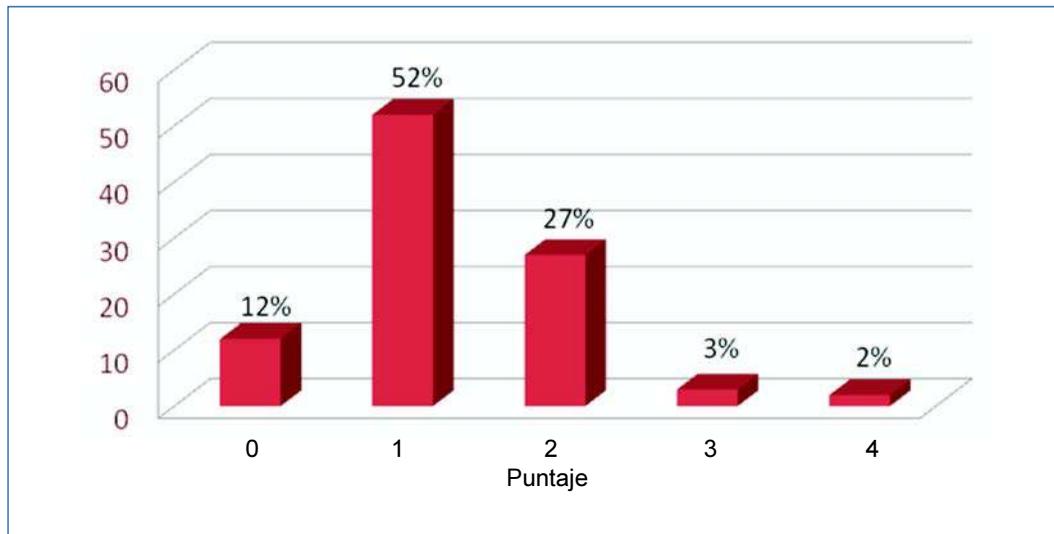
## Resultados

*Características clínicas:* el promedio de edad de la población fue 58.8 años (Ds 21.7); el 56% (48) tenían menos de 65 años. La presencia de comorbilidades al ingreso se documentó en el 45% (39), entre este grupo el 29% (25) tenían una y el 16% (14) presentaron dos o más. La EPOC ocupó el primer lugar en 28% (24), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 con 10% (9); otras comorbilidades al ingreso se describen en la **Tabla 1**. En la evaluación inicial al ingreso a urgencias se aplicó la escala de *CURB-65*. En la **Figura 1** se observa la distribución por grupos. El 37% (32) de los pacientes presentaron algún tipo de complicación al ingreso, siendo

**Tabla I. Características clínicas**

	Hombres	Mujeres	Totales
Pacientes -no. (%)	47 (55)	39 (45)	86 (100)
Edad (promedio DS)	56.2 (21.4)	62.05 (21.7)	58.8 (21.7)
Comorbilidades al Ingreso (#y%)			
EPOC	14 (58)	10 (42)	24 (28)
Diabetes mellitus tipo 2	5 (56)	4 (44)	9 (10)
Insuficiencia cardíaca congestiva	6 (100)	0 (0)	6 (7)
Insuficiencia renal crónica	0 (0)	3 (100)	3 (3)
Enfermedad neurológica	2 (33)	4 (67)	6 (7)
Uso de medicamentos inmunosupresores	1 (20)	4 (80)	5 (6)
Complicaciones al Ingreso (#y%)			
Derrame pleural no complicado	10 (71)	4 (29)	14 (16)
Derrame pleural complicado	4 (57)	3 (43)	7 (8)
Absceso pulmonar	1 (100)	0 (0)	1 (1)
Sepsis	3 (30)*	7 (70)	10 (11)
Ninguna	29 (54)	25 (46)	54 (64)

\* En el grupo de sepsis dos pacientes presentaron también derrame pleural no complicado.



**Figura I.** Distribución al ingreso por grupos en la escala de CURB-65.

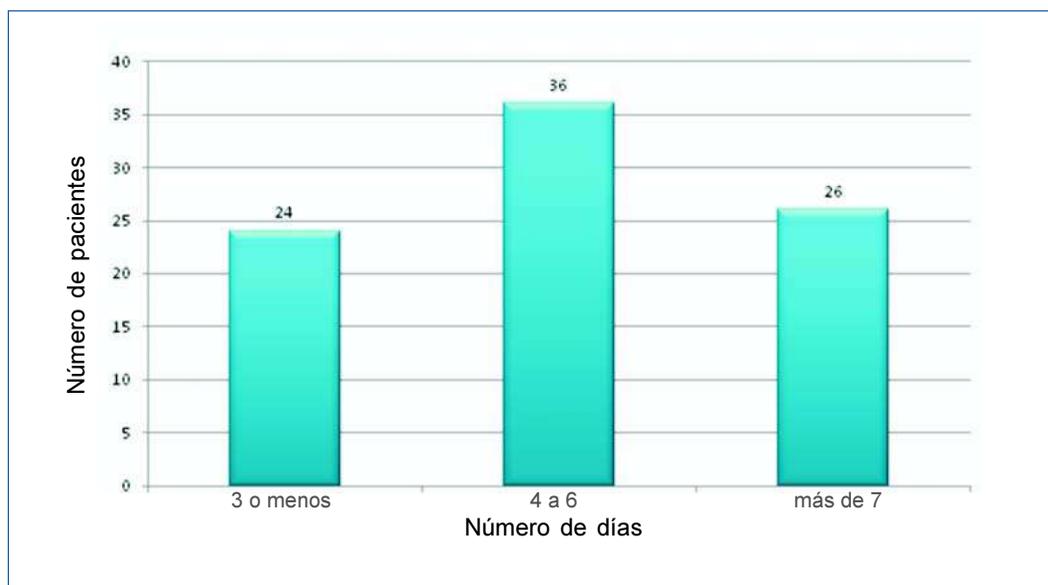
más frecuente en los hombres, aunque en mujeres la sepsis se presentó en el 8% (7).

El 8% (7) requirió traslado a la UCI durante la hospitalización; entre estos pacientes, el promedio de edad fue de 52.5 años, tres mujeres y cuatro hombres. Dos presentaban comorbilidades al ingreso, uno EPOC y otro ICC. En tres enfermos se cambió el esquema antibióti-

co inicial, dos por deterioro clínico progresivo y uno por el reporte del cultivo. Un paciente recibió esquema antibiótico con ampicilina/sulbactam, cuatro asociado con claritromicina, uno con ceftriaxone solamente y el último con otro esquema. El promedio de estancia hospitalaria fue de 14.5 días y la mediana de cinco. El 28% de los pacientes permanecieron 72 horas o menos, el 42% entre cuatro y seis días y el 30% más de siete días. En la

**Figura 2** se observa la distribución por grupos de acuerdo con la estancia hospitalaria. En el grupo de tres o menos días, diez pacientes presentaron una comorbilidad al ingreso, cuatro con dos o más; en cuanto a las complicaciones de este grupo el 33% (18) no presentó, 29% (4) desarrollaron derrame pleural no complicado y 25% (2) sepsis. En el grupo entre cuatro y seis días la distribución de comorbilidades fue similar, diez con una comorbilidad y seis con dos; el 47% (25) no manifestaron complicaciones, 43% (7) presentaron derrame pleural no complicado, un paciente empiema y dos sepsis (25%). De los 26 pacientes que permanecieron más de siete días, 17 no revelaron comorbilidades al ingreso y solo cuatro tenían dos o más de ellas, en este grupo cuatro ingresaron en sepsis, diez con derrame pleural, entre ellos seis con empiema y cuatro no complicados.

El esquema antibiótico instaurado y las características de los grupos de pacientes al ingreso se describen en la **Tabla 2**. La respuesta a la terapia antibiótica se observó en el 85% (73). El grupo que no demostró respuesta a la terapia antibiótica corresponde a ocho hombres y cinco mujeres. La EPOC fue la primera comorbilidad en cuatro pacientes, dos con ICC y dos con EN, los restantes no presentaban enfermedades asociadas. Cinco de este grupo al ingreso presentaron sepsis, cuatro derrame pleural no complicado, uno empiema y otro un absceso pulmonar (el análisis posterior demostró que correspondía a tuberculosis pulmonar). El promedio de estancia hospitalaria fue superior al general situándose en 10.5 días. Este grupo aportó el mayor número de pacientes que requirió cambio del esquema antibiótico (ocho de los diez pacientes). El tratamiento iniciado en este grupo se distribuyó



**Figura 2.** Distribución por número de días de estancia hospitalaria.

**Tabla 2.** Características de los esquemas antibióticos al ingreso

Esquema antibiótico al ingreso	Número de pacientes (# y %)	Edad días promedio	Complicaciones al ingreso (#)	Ingresos a UCI (#)
<b>Ampicilina/sulbactam</b>	8 (9)	70.7 (10.1)	5	1
<b>Ampicilina/sulbactam + claritromicina</b>	51 (60)	59.1 (15.7)	17	4
<b>Ceftriaxone + claritromicina</b>	22 (25)	52.7 (22,4)	9	0
<b>Otro*</b>	5 (6)	71.7(12,3)	4	2

\* Esquemas diferentes al tratamiento médico autorizado por las guías institucionales para el manejo de la n NAC hospitalaria.

así: cinco recibieron ampicilina/sulbactam asociados con claritromicina, uno con solo ampicilina/sulbactam, cuatro con ceftriaxone asociado a claritromicina, uno con solo ceftriaxone y dos con esquemas diferentes.

*Características microbiológicas:* en 66 pacientes se tomó muestra de esputo al ingreso, en el 50% (33) las muestras fueron adecuadas para su análisis bacteriológico. En 20 casos no se obtuvo muestra. En 41% (27/66) se lograron reportes de esputo caracterizados por bacterias Gram positivas en el 19% (13), 22%(14) con bacterias Gram negativas y en el 59% (40) no se identificó un germen predominante en la muestra recolectada.

De los reportes de los cultivos obtenidos a las 72 horas, en 62 de las 66 muestras se aislaron gérmenes. El crecimiento de flora mixta ocupó el primer lugar con el 69% (43), seguido de *Haemophilus influenzae* con el 20% (12), en tercer lugar Gram negativos diversos con el 4.5 % (3) y otros gérmenes aislados se describen en la **Figura 3**. Las comorbilidades por grupos de aislamiento se describen en la **Tabla 3**. En los diez casos de *Haemophilus influenzae* no hubo comorbilidad al ingreso.

En cuanto a las complicaciones presentadas en el servicio de urgencias, el mayor grupo de pacientes está representado en los aislamientos de flora mixta con 67%(29), sin ninguna complicación y 21% (9) con derrame pleural no complicado; el siguiente aislamiento del grupo de *Haemophilus influenzae* reveló tres pacientes con derrame pleural complicado que requirieron manejo con toracostomía cerrada y en nueve pacientes no se documentó ninguna. La estancia hospitalaria y el aislamiento de los principales gérmenes se describen en la **Tabla 4**.

La sensibilidad reportada en los diversos antibiogramas que no incluye aquellos a quienes se cambió el esquema antibiótico (descrito más adelante) fueron todos sensibles al tratamiento propuesto (*ampicilina/sulbactam o ceftriaxone asociado con claritromicina*) y registrado en las guías de manejo de NAC del Hospital de San José.

*Cambio de esquema antibiótico:* ocurrió en el 10% (9/86) de los casos, en tres de por deterioro clínico progresivo con necesidad de soporte ventilatorio invasivo en UCI. Según el reporte del cultivo en el 9.6% se realizó cambio de esquema antibiótico (6/62); el promedio de

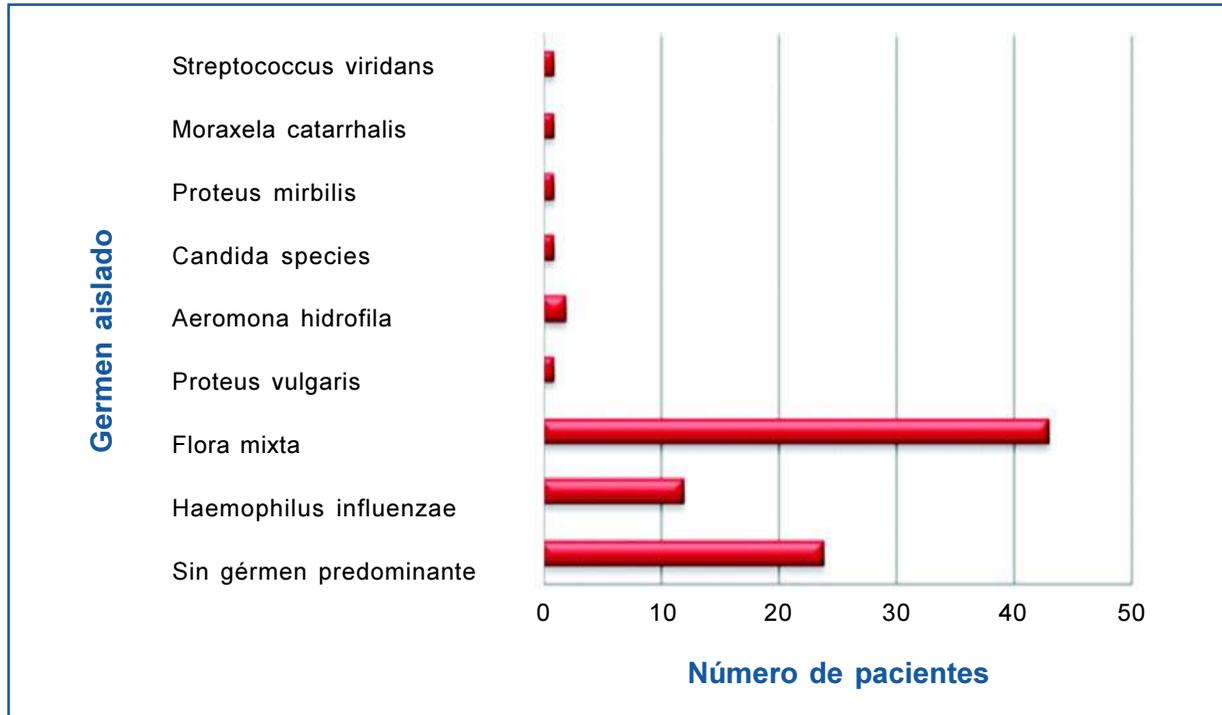
**Tabla 3.** Comorbilidades según aislamiento en el cultivo

Aislamiento	Grupos de comorbilidad (# y %)		
	Ninguna	Una	Dos o más
Flora mixta	21 (49)	16 (37)	6 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (83)	1 (8)	1 (8)
Gram negativos	4 (80)	0	1 (20)
Total	35	17	8

**Tabla 4.** Estancia hospitalaria y aislamientos del cultivo de esputo

Aislamiento	Grupos de estancia hospitalaria—No. *		
	3 o menos días	3 a 6 días	7 o más días
Sin aislamiento	10	6	8
Flora mixta	10	24	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3	6
Gram negativos	2	2	1
Total	25	35	24

\* El total de pacientes es de 84. En dos se aislaron: *Candida albicans* y *Streptococcus viridans*.



**Figura 3.** Reportes de cultivo de esputo a las 72 horas.

edad de estos pacientes fue de 56 años, cuatro mujeres y cinco hombres. Las comorbilidades en este grupo correspondieron a dos pacientes con EPOC y uno con diabetes y el promedio de estancia hospitalaria fue de 12,7 días. Las características microbiológicas se describen en la **Tabla 5**.

El destino fue evaluado en los 86 pacientes: 95% (82) egresaron del hospital, uno se trasladó al servicio de neumología y 3% (3) murieron. En este último grupo el promedio de edad fue 65 años, dos mujeres y un hombre, el promedio de días de estancia hospitalaria se encontró en 4.5 días, las comorbilidades presentadas fueron EPOC y EN. La sepsis de origen pulmonar estuvo presente en todos los que murieron, dos recibieron ceftriaxone y claritromicina y el tercero otro esquema antibiótico.

## Discusión

La NAC continúa siendo una de las principales causas de hospitalización alrededor del mundo y de mortalidad en los países desarrollados. En Estados Unidos es la sexta causa de muerte y la primera por enfermedad infecciosa.<sup>5</sup> En nuestro país afecta entre cinco y diez personas

por 1.000 habitantes por año en la población adulta, incidencia que aumenta en los extremos de edad. De esta forma una de cada veinte mayores de 85 años presentará un episodio de NAC al año y requerirá manejo hospitalario. En el presente estudio la mediana se ubicó en 60 años, siendo menor a la reportada en algunas publicaciones que muestran cómo el 60% de los admitidos con NAC son mayores de 65 años.<sup>6,7</sup>

La mortalidad, consecuencia en algunas ocasiones de un tratamiento inadecuado, varía entre 5% y 15%, pero ante situaciones clínicas que precisan hospitalización, sobre todo en UCI, ésta puede estar en torno al 40%.<sup>8,9</sup> Los marcadores etiológicos más implicados son: edad, presencia de comorbilidades y la gravedad de la neumonía.<sup>8</sup> En el estudio de Fry A.M. y colaboradores se encontró al menos una condición de comorbilidad en la mayoría de los registros médicos de pacientes con NAC; el 57% con enfermedades cardíacas crónicas, el 47% con EPOC y diabetes en 19.5%.<sup>10</sup>

El 45% de los pacientes de nuestra institución registraron comorbilidades al ingreso, siendo la EPOC y la diabetes mellitus tipo 2 las más frecuentes; estas dos entidades se consideran en las diferentes series de pa-

**Tabla 5.** Características clínicas y microbiológicas en quienes se cambió el esquema antibiótico\*

Germen aislado	Pacientes no.	Edad (años)	Sexo	CURB-65	Comorbilidad	Esquema antibiótico	Complicaciones
Haemophilus influenzae	2	40,60	M,F	I,0	0	I,2	b
Proteus vulgaris	I	92	F	4	0	4	c
Aeromona hidrofila	I	37	F	I	0	2	a
Candida albicans	I	22	M	0	0	3	a
Proteus mirabilis.	I	78	M	2	I y II	3	a y c
Flora mixta	I	58	M	0	0	2	a y c

\* En dos pacientes se cambió por otras razones.

<sup>1</sup> Ampicilina/sulbactam.

<sup>2</sup> Ampicilina/sulbactam y claritromicina

<sup>3</sup> Ceftriaxone y claritromicina.

<sup>4</sup> Otro esquema antibiótico

<sup>a</sup> Derrame pleural no complicado

<sup>b</sup> Derrame pleural complicado.

<sup>c</sup> Sepsis

<sup>0</sup> Sin comorbilidades

<sup>I</sup> **EPOC**

<sup>II</sup> **EN**

cientes como factores de riesgo de NAC, junto con el asma y la insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>6</sup> La ocurrencia de enfermedades crónicas coexistentes no solo puede enmascarar la presencia de infecciones, sino que su descompensación puede ser el primer signo de neumonía en los adultos mayores.<sup>10</sup>

A finales de 2007 la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) junto con la Sociedad Americana del Tórax (ATS) publicaron el consenso para el manejo de la NAC, sugiriendo como escala para la evaluación inicial de urgencias la *CURB-65* con el objetivo de discernir la necesidad de tratamiento hospitalario para los diferentes pacientes; el puntaje de dos o más se aceptó como requerimiento de manejo hospitalario. En razón de la baja mortalidad para puntajes entre 0 y 1 (0.7% y 2.1% respectivamente) se sugiere tratamiento antibiótico adecuado ambulatorio.<sup>1</sup> Los datos de nuestros pacientes mostraron que la mitad pertenecían a este rango. Sin embargo, Hartmut M.<sup>11</sup> reporta que algunos pacientes con valores bajos de *CURB 65* requerían hospitalización e incluso manejo en UCI.

Es por esta razón que las guías de manejo consideran que las escalas de severidad y pronóstico (*CURB* y *PSI*) no deben utilizarse como único instrumento para la decisión de hospitalización, ya que otras condiciones tales como la necesidad de oxígeno suplementario, la descompensación de enfermedades asociadas y la in-

capacidad para tomar la medicación pueden obligar a la internación del paciente;<sup>11</sup> esta última situación aplica a nuestro medio teniendo en cuenta la carencia de antibióticos orales incluidos en el plan obligatorio de salud o que sean equivalentes a los esquemas actuales para la NAC; además, la condición socioeconómica y familiar es a veces el factor determinante para tomar la decisión.

Los costos de hospitalización en EU ascienden en promedio a 7.500 dólares asociados con los días de estancia,<sup>12</sup> mientras los ambulatorios llegan a ser entre 150 y 350 dólares. La mediana de días hospitalarios en nuestro trabajo fue de cinco, tiempo aceptado para el manejo institucional de la NAC. En personas mayores los costos son discordantes comparados con la población joven, Niederman y col.<sup>13</sup> observaron cómo la población mayor de 65 años es solo un tercio de todos los pacientes con NAC, pero son responsables por más de la mitad de los costos hospitalarios por esta causa, ya que la estancia se ubica en 7.8 días comparados con los jóvenes de 5.8 días.

En el análisis de nuestro trabajo por grupos, la mayor estancia (grupo mayor a siete días) incluyó pacientes con complicaciones como sepsis y empiema que además del cuadro infeccioso requieren manejo médico adicional al tratamiento convencional para NAC. En este mismo grupo algunos no presentaron factores de riesgo ni condiciones médicas, pero sí situaciones como el requeri-

miento de oxígeno domiciliario, necesidad de esquema antibiótico parenteral en casa o falta de recursos para continuar el tratamiento de forma oral. Si observamos los pacientes que permanecieron en la institución menos de 72 horas, el comportamiento clínico de las distintas variables como comorbilidades o complicaciones al ingreso fue tan bajo que quizás se habrían beneficiado de manejo ambulatorio.

La opción de hospitalizar pacientes con NAC depende del balance del cuidado en casa o en la institución. La decisión clínica se basa en signos de severidad, descompensación de las comorbilidades o el alto riesgo de muerte según las escalas pronósticas como el *CURB-65* o el PSI, aunque hay que recordar que hospitalizar no indica un alto riesgo de muerte o viceversa. Cuando se utilizan estas escalas se deben considerar como una herramienta de juicio y no reemplazan a la decisión clínica como final. El *CURB-65* no es infalible para la admisión y su valor predictivo positivo es del 56% y el negativo del 66% para muerte por NAC.<sup>14</sup> Es fácil de aplicar y se ha utilizado para identificar los pacientes con alto riesgo de muerte con NAC severa, pero una deficiencia es que no incluye las comorbilidades.

En la evaluación de 3.181 pacientes los datos de *CURB-65* y PSI fueron buenos modelos de predicción de mortalidad e identificaron los pacientes con bajo riesgo de muerte. Los puntajes del *CURB-65* superiores a 2 incrementaron de manera exponencial el riesgo de muerte, mientras en la escala PSI solo los grupos IV y V se aproximaron a los pacientes más enfermos.<sup>15</sup> Capelastegui y colaboradores evaluaron el *CURB-65* en pacientes ambulatorios y hospitalizados con NAC, encontrando valores predictivos para mortalidad a 30 días y requerimientos de ventilación mecánica; también observamos que a mayores puntajes era superior la estancia hospitalaria y la terapia antibiótica.<sup>16</sup> Aunque ambos son buenos para predecir mortalidad, no valoran otras condiciones clínicas ni sociales para definir el sitio de manejo de la NAC.<sup>16</sup> Al 52 % de nuestros pacientes se les asignó un punto, dos al 27%, tres al 3% y con cuatro el 2%. Sin embargo, también ingresaron un 12% de pacientes con puntaje de 0.

En nuestra institución el manejo de la NAC se estandarizó a través de las guías de manejo médico siguiendo las

recomendaciones de las distintas autoridades externas y el consenso de los servicios de medicina interna, neumología y comité de infecciones de 2007. El esquema antibiótico aprobado incluye el uso de ampicilina/sulbactam asociado con un macrólido (claritromicina) para el manejo institucional de la NAC. La revisión de nuestros datos mostró como el 60% recibió dicho manejo; sin embargo, al 25% se prescribió ceftriaxone asociado a claritromicina, esquema aún avalado por la IDSA y la ATS.<sup>1</sup> En el 15% se ofreció otro esquema antibiótico soportado por las condiciones al ingreso como se describió en la **Tabla 2**; es de resaltar que aunque presentan diferentes comorbilidades y complicaciones al ingreso, la conducta terapéutica no se ha discriminado para estas variables, continuando el uso de betalactámicos asociados con macrólidos como primera elección para los gérmenes causantes de la NAC.

En el 85 % de los pacientes se obtuvo respuesta clínica a la terapia empírica. Los que no respondieron fueron aquellos con un *CURB* promedio más elevado y presentaron comorbilidades y complicaciones al ingreso que hacen que su estancia hospitalaria y su mortalidad aumenten, tal como se reporta en la literatura.<sup>1, 2, 4, 6</sup> De estos últimos se derivan los pacientes que requirieron traslado a UCI, solo en uno se cambió la terapia antibiótica de acuerdo con el reporte del cultivo de esputo. En el resto la decisión fue tomada por el estado clínico.

Para el análisis bacteriológico se obtuvieron muestras de esputo en el 50% de los casos y en el resto fue imposible por dificultades técnicas para la toma o ya recibía antibióticos. Cabe recordar que en personas de mayor edad hay factores como la reducción en la habilidad para expectorar, la disminución de la reserva fisiológica y rigidez de la pared torácica que disminuye la elasticidad en la respiración y aumenta el gasto muscular.<sup>17</sup> La identificación etiológica específica es difícil en personas mayores por las razones descritas, incluyendo los que viven en hogares geriátricos que generan confusión por la colonización de bacterias entéricas Gram negativas y que podrían atribuirse como gérmenes causantes de la NAC.<sup>17</sup>

El agente etiológico aislado más común en NAC es el *Streptococcus pneumoniae* y el incremento de la resistencia antibiótica es común en quienes han recibido antimicrobianos previos o con historia de alcoholismo,

inmunosupresión (incluyendo medicamentos inmunosupresores) o con múltiples comorbilidades, en especial afecciones cardiopulmonares.<sup>1,4</sup> Otros gérmenes frecuentes son *Haemophilus influenzae* sobre todo en fumadores, *Staphylococcus aureus* en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, anaerobios en enfermedades neurológicas y alto riesgo de aspiración y bacilos Gram negativos que por lo regular no causan neumonía pero están presentes en un alto porcentaje de pacientes institucionalizados o en centros de hemodiálisis.<sup>18</sup>

En el presente trabajo el crecimiento de flora mixta ocupó el primer lugar (69%), seguido de *Haemophilus influenzae* (20%) y los Gram negativos diversos (4.5%). En un estudio de 101 pacientes mayores de 65 años evaluaron los microorganismos etiológicos con Gram y cultivo de esputo. Solo 18 de las 47 muestras de esputo fueron significativas para estudio bacteriológico y se aislaron en el 2% de los pacientes microorganismos como *Proteus mirabilis*, *Streptococcus viridans* y *Moraxella catharralis*,<sup>19</sup> cifras similares a nuestros resultados.

La ausencia de neumococo en las muestras significativas de esputo de nuestros pacientes no se correlaciona con la prevalencia de aislamiento reportada que oscila entre 20 y 40%,<sup>11,20</sup> aunque algunos estudios revelan prevalencias tan bajas como del 1.6%, siendo las bacterias entéricas Gram negativas los gérmenes más frecuentes,<sup>8</sup> hallazgo que podría relacionarse con nuestros resultados (predominio de Gram negativos). Sin embargo y tal como lo reporta un estudio prospectivo europeo con 74 pacientes y otro americano con 116, el Gram y el cultivo de esputo tienen una baja sensibilidad para el diagnóstico microbiológico de la enfermedad y no contribuyen de manera significativa al manejo del paciente; además en neumonías no severas y en ausencia de comorbilidades su uso no ha demostrado utilidad.<sup>21,22</sup>

En cuanto al cambio del esquema antibiótico según el reporte del cultivo de esputo solo a un pequeño porcentaje se les indicó (7%) y al resto la decisión fue tomada por su evolución clínica; además estos pacientes tenían un promedio de edad bajo, CURB 65 < 2 y ausencia de comorbilidades, lo que reafirma la poca utilidad del examen en enfermos de bajo riesgo.

El 95% egresaron del hospital con estabilidad clínica y solo tres fallecieron, presentándose en estos un puntaje

CURB 65 más elevado, dos o más comorbilidades y sepsis en todos al ingreso, lo que está en correlación con la literatura. Así mismo, confirma que el esquema antibiótico recomendado por las guías se asocia con estabilidad clínica en la mayoría de los casos.<sup>2,23,24</sup>

Dentro de las limitaciones del estudio está la falta de la muestra en el 23% (20) de los pacientes y de las tomas solo el 50% (33) fueron adecuadas, lo que sugiere problemas relacionados con la toma que la hacen inadecuada y que probablemente contribuyeron a la ausencia de aislamiento de *Pneumococcus* en nuestro estudio.

En conclusión, el Gram y cultivo de esputo son ayudas diagnósticas de bajo costo y útiles en pacientes con NAC clasificados según las escalas de severidad de alto riesgo o neumonías severas, en donde el aislamiento del germen es crucial para dirigir la terapia antibiótica; en neumonías no severas no ha demostrado mayor utilidad ya que pocas veces hay aislamiento del germen y no genera cambios en el manejo del paciente. Además, se debe asegurar su adecuada toma y procesamiento para aumentar la probabilidad de aislamiento. Así mismo, conviene seguir las recomendaciones terapéuticas de las guías de la IDSA/ATS para el manejo y tratamiento de los pacientes con NAC, lo cual asegura un adecuado cubrimiento antibiótico y se asocia con estabilidad clínica y buen pronóstico.

## Referencias

1. Lionel AM, Richard GW, Anzueto A, Bartlett J, Douglas G, Nathan C, Scott F, Thomas M, Musher D, Niederman M, Torres Whitney G. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72
2. Niederman M, Mandell L, Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assesment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Resp Crit Care Med 2001 Jun; 163(7):1730-54.
3. Barlet J, Dowell S, Mandell L. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infec Dis. 2000; 31: 347-82

4. Ruiz M, Ewig S, Marcos AM. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 397-05.
5. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1618-24.
6. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 1; 39(11):1642-50.
7. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000 Feb; 90(2):223-9.
8. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 1418-26.
9. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1835-42.
10. Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA*. 2005; 294(21):2712-9.
11. Hartmut M. Managing community-acquired pneumonia: a european perspective. *Respir Med*. 2007 Sep; 101(9):1864-73.
12. Shah PB, Giudice JC, Griesback R Jr, Morley TF, Vasoya A. The Newer Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia. *J Am Osteopath Assoc*. 2004 Dec; 104(12):521-6.
13. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998; 20(4): 820-37.
14. Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged > 75 years. *Eur Respir J*. 2001; 17: 200-5.
15. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005; 118: 384-92.
16. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006; 27: 151-7.
17. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999;20: 563-73.
18. Ruhe JJ, Hasbun R. Streptococcus pneumoniae bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1132-8.
19. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1450-5.
20. Bartlett JG, Mundy LM. Current concept- community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1618-24.
21. Ravichandran T, Walid EH, Medhat I, Solis R and Anees K. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest*. 2001;119;181-84
22. Ewig S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia. *Chest*. 2002;121;1486-92.
23. Méndez R, Torres A, Rodríguez F, Zalacain R, Aspa J, Martín JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 15;39(12):1783-90.
24. Thomas J, Marrie C, Lau Y, Wheeler SL, Wong CJ, Feagan BF. Predictors of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1362-7.

# TÓPICOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA: LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ingrid Arévalo R.\*, Merideidy Plazas V.\*\*

## Resumen

El proceso de la investigación en epidemiología requiere el reconocimiento de los elementos que lo constituyen, con el fin de alcanzar un desarrollo exitoso del mismo. Algunos de estos temas no son de fácil abordaje para el investigador clínico, que necesita guías claras para lograr reflejar sus preguntas en estudios clínicos. El siguiente artículo es el primero de una serie de documentos que presentarán los tópicos más importantes en investigación y epidemiología clínica iniciando con el tema de la pregunta de investigación.

*Palabras clave:* investigación biomédica, estudios epidemiológicos, proyectos de investigación, pregunta de investigación.

## TOPICS ON CLINICAL RESEARCH: THE RESEARCH QUESTION

### Abstract

Achievement of a successful epidemiological research process requires knowledge on the elements comprised in it. Some of these matters are not easy to approach by the clinical researcher who needs clear guidelines to be able to reflect his questions in clinical trials. This article is the first of a series of documents that will present major topics in research and clinical epidemiology starting with the research question.

*Key words:* biomedical research, epidemiological studies, research projects, research question

La *pregunta de investigación* plantea en forma de interrogante el tema escogido.<sup>1</sup> Por tanto, constituye la primera línea en la construcción y desarrollo de un estudio exitoso. Sumada al diseño, las variables y el procedimiento, la pregunta expone un problema que debe ser resuelto con el fin de obtener algún tipo de beneficio en la práctica clínica cotidiana.<sup>2</sup> Resultarán otros que se presentan al consultar, analizar o referenciar literatura científica, cuando la pregunta de investigación puede verse reflejada en varias partes del artículo terminado: en la introducción, en forma de problema y con su justifica-

ción; en el título y en el objetivo general; también es posible verla como resultado y conclusión que ofrecen respuestas al interrogante inicial.<sup>3</sup>

Con frecuencia esta pregunta surge de situaciones donde se cuenta con amplio conocimiento sobre el tema o en la lectura crítica de nuevos artículos, avances y descubrimientos clínicos.<sup>4</sup> Sin embargo, las más interesantes surgen del quehacer diario en la práctica, ante la presencia de uno o una serie de pacientes que nos dejan con interrogantes.<sup>5</sup>

---

Fecha recibido: Julio 28 de 2008 - Fecha aceptado: noviembre 10 de 2008

\* MSc en epidemiología clínica. Instructora Asociada de Epidemiología. División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá D.C. Colombia.

\*\* Especialista en Epidemiología. Profesora Asociada de Epidemiología. División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

Los temas de los que trata son variados. Pueden ser acerca de la frecuencia de un evento (nuevo o presente), el riesgo de enfermar por una causa determinada (o de mejorar por la misma), la capacidad de diagnosticar una enfermedad (frente al verdadero diagnóstico), el pronóstico de los ya enfermos (mejoría o mortalidad), la utilidad de una intervención (condiciones controladas o naturales), los costos asociados con varias terapéuticas (su relación con el desenlace), la funcionalidad y calidad de vida (luego de una intervención) o la recopilación de evidencia sobre determinada entidad (para reglamentar la práctica diaria sobre evidencia o conocer la historia natural de la misma).<sup>6, 7, 8</sup> Es de anotar que una buena pregunta no se construye en un solo momento; es a menudo una labor que se comparte con un equipo de trabajo y que evoluciona en la medida en que contemos con nueva información sobre el problema, con críticas constructivas acerca de su pertinencia, y con tiempo y experticia suficiente para expresar en palabras lo que en realidad nos cuestiona.<sup>9</sup>

A continuación examinaremos algunos factores que debemos tener en cuenta para lograr un comienzo acertado. Una buena pregunta se caracteriza por lo menos por tres elementos. En primer lugar, evitar el lenguaje ambiguo y las generalidades en su planteamiento (“mejoría”, “niños”, “sentirse bien”). En segundo lugar, versar sobre cuestiones específicas y limitadas, definiendo en forma adecuada el tema que está tratando (“sobrevida a cinco años”, “fracturas tibiales tipo *Schatzker I*”). En tercer lugar, establecer límites espaciales y temporales, así como las unidades de observación que tomará (“unidades de cuidado intensivo con más de cuatro camas”, “admisiones durante el mes de agosto del 2008”).

La mayoría de las preguntas pueden dividirse en cuatro partes: el **qué**, **comparado con qué**, **en quiénes** y **para qué**. El **qué** identifica cuál es el tema que vamos a explorar (infecciones nosocomiales enero/2007, elevación del segmento ST, hemodiálisis), en otras palabras la exposición. El **comparado con qué** presenta, si es el caso, contra que se va a comparar el grupo anterior (infecciones nosocomiales enero/2008, síntomas clínicos, diálisis peritoneal) que nos lleva a pensar en tener dos grupos de estudio, aunque no todas las preguntas de investigación buscan necesariamente comparar. **Quiénes** nos muestra la población específica para la medición o donde inte-

resa responder la pregunta (UCI, adultos mayores de 50 años, pacientes con insuficiencia renal crónica). **Para qué**, indica el desenlace que nos interesa mostrar (disminución de la incidencia, nuevos eventos de infarto agudo del miocardio, trasplante de riñón).

Además de estas cuatro partes básicas también es importante considerar **cuándo** y **dónde**. **Cuándo** indica el tiempo en el cual se recolectará la información que constatará la pregunta de investigación (enero del 2008, entre 2000 y el 2010). **Dónde** ubica al lector en la institución, municipio o departamento en el cual se desarrollará el trabajo de investigación (Hospital de San José, colegios públicos de la ciudad de Bogotá).

En esta forma, al realizar una pregunta de investigación se deben tener en cuenta las partes (qué, quiénes, para qué, comparado con qué, dónde y cuándo) y la intencionalidad del investigador.<sup>10</sup> Cuando este pretende caracterizar una población, describir la frecuencia de una patología o documentar los síntomas y signos de un síndrome poco frecuente, se construyen *preguntas descriptivas*. En estas por lo regular se estudia un solo grupo de personas como en el siguiente caso: *¿Cuál es la frecuencia de trastorno depresivo mayor en los pacientes que asistirán a consulta externa de medicina interna en el Hospital de San José de Bogotá en el 2010?*

En esta pregunta se identifican **qué**, trastorno depresivo mayor; **comparado con qué**, el interés del investigador no es comparar con otro grupo ni con otra patología; **quiénes**, pacientes que asisten a la consulta externa de medicina interna (un solo grupo); **para qué**, determinar la frecuencia; **dónde**, Hospital de San José; **cuándo**, en el 2010.

Por otra parte el investigador puede tener como intención buscar una asociación entre una exposición y un desenlace o mirar el riesgo de enfermedad en un grupo de pacientes comparado con otro. Con estas preguntas es importante destacar que se estudiará una o más exposiciones, uno o más desenlaces, una población en tiempo y espacio, y en dos o más grupos de pacientes. En este caso se construirán *preguntas inferenciales*, las cuales nos ayudan a tomar decisiones o a entender **cómo** y **cuándo**.<sup>10</sup>

Por ejemplo, en la siguiente pregunta: *¿Las pacientes con pre-eclampsia tuvieron mayor riesgo de presen-*

*tar infección puerperal comparadas con las pacientes sin pre-eclampsia que asistieron a trabajo de parto en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Bogotá en el 2005?*<sup>11</sup>

Es una pregunta referente al *riesgo* de presentar infección post-parto en embarazadas sin infección debido a hipertensión inducida por el embarazo: **qué**, (exposición), presencia de pre-eclampsia; **comparado con**, ausencia de pre-eclampsia; **en quiénes**, embarazadas en trabajo de parto sin previa infección; **para qué**, (desenlace), frecuencia de infección puerperal; **cuándo**, 2005; **dónde**, un hospital de tercer nivel de la ciudad de Bogotá.

Cualquiera que sea el tema que trate nuestra pregunta, debemos evaluar los siguientes aspectos, con el fin de asegurar el éxito de nuestra investigación:

*¿Nuestra pregunta es factible?* ¿Tenemos la adecuada experticia para responderla nosotros mismos? ¿Hay recursos adecuados para abordar su respuesta? ¿Es suficiente la muestra de pacientes para responderla en forma adecuada?

*¿Nuestra pregunta es interesante?* ¿A quién interesaría la respuesta? ¿En qué aspectos influiría la posible respuesta? ¿Cambiaría nuestra forma de actuar en la práctica?

*¿Nuestra pregunta es novedosa?* ¿Produce la respuesta nueva información para la práctica? ¿Se dan otras perspectivas a un viejo problema? ¿Se muestran resultados más aplicables a nuestros pacientes?

*¿Nuestra pregunta sigue principios éticos?* ¿El procedimiento para responder la pregunta produce riesgos inaceptables? ¿Se suprimen derechos básicos? ¿Se tiene aprobación de un comité de ética institucional?

*¿Nuestra pregunta es relevante?* ¿Genera nuevos aportes al conocimiento sobre la entidad estudiada? ¿Tiene impacto clínico? ¿Es importante para la sociedad? ¿Es guía para futuras investigaciones?

Habrá un buen inicio si podemos responder de manera afirmativa la mayor parte de los anteriores cuestionamientos. Se recomienda examinar todos estos elementos a medida que se tengan nuevos avances en el planteamiento, ya que no solo inciden en la delimitación del problema de investigación, sino en otros como el diseño a

emplear, el tiempo del estudio, el presupuesto, entre otros, que serán analizados en posteriores artículos.

## Referencias

1. Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. Conceiving the research question. En: Hulley SB, Cummings SR, Grady D, Browner WS, Hearst N, Newman T, et al, editors. Designing clinical research. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001.
2. Sackett DL. Clinical epidemiology: what, who and whiter. J Clin Epidemiol. 2002 Dec; 55(12):1161-6.
3. Londoño JL. Metodología de la investigación epidemiológica. 3a. ed. Bogotá: Manual Moderno; 2006.
4. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: American Medical Association; 2001.
5. Sackett D, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes R. Asking answerable clinical questions. En: Sackett D, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes R, editors. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. China: Churchill Livingstone; 2000. p. 13-27.
6. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: the essentials. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Sackett D, Haynes R, Tugwell P, Guyatt G.H. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1991.
8. Lozano León JM. Investigación en salud: qué es y para qué sirve. En: Morales Ruiz Á, Morillo Zárate LE, editores. Epidemiología clínica. Bogotá: Medica Panamericana; 2004. p. 19-28.
9. Morillo Zárate LE. Preparación de una propuesta de investigación y de un protocolo. En: Morales Ruiz Á, Morillo Zárate LE, editores. Epidemiología clínica. Bogotá, Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 67-84.
10. Ruiz JG. La pregunta de investigación. En: Morales Ruiz Á, Morillo Zárate LE, editores. Epidemiología clínica. Bogotá, Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 29-50.
11. Gaitán H, Gomez PI. Association between pregnancy-induced hypertension and Post-partum infection in the Instituto Materno Infantil. Bogota, Colombia. Case-control study. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. 2004; 55(3):193-200.

# CIRUJANO LICENCIADO PEDRO LÓPEZ DE LEÓN Y SU LIBRO PRÁCTICA Y TEÓRICA DE LAS APOSTEMAS (SIGLO XVII)\*

Hugo A. Sotomayor Tribín MD\*\*

## Resumen

Se presenta la primera iconografía de instrumentos quirúrgicos empleados por los cirujanos españoles, dibujada después de varias décadas de ejercicio profesional del cirujano Pedro López de León en Cartagena de Indias y publicada por primera vez en 1628 en Sevilla, así como unas notas sobre las prácticas urológicas que este cirujano tuvo en esa ciudad.

Los dibujos y en general la obra quirúrgica constituyen el primer referente quirúrgico español en lo que hoy es Colombia y tal vez el primero de toda América.

## SURGEON PEDRO LÓPEZ DE LEÓN AND HIS BOOK: PRACTICAL AND THEORETICAL ELEMENTS OF APOSTEMAS (17TH CENTURY)\*

### Abstract

The first iconography of the surgical instruments used by Spanish surgeons is here-in shown. Drawn after several decades of professional practice of Surgeon Pedro López de León in Cartagena de Indias and published for the first time in Seville in 1628. This document also includes some notes on urologic practices that this surgeon performed in this city. The drawings and the surgical work are the first Spanish surgical reference in what is currently Colombia and probably the first in America.

## Introducción

Las fuerzas expedicionarias españolas, desde los mismísimos viajes de Colón, estuvieron acompañadas de empíricos, cirujanos y médicos. La mayoría de ellos no dejaron escritas sus experiencias. Sin embargo, de lo que hoy es Colombia se conoce un texto de la segunda mitad del siglo XVI y dos de principios del siglo XVII. El primero constituido por el libro del soldado español Bernardo de Vargas Machuca, titulado *Milicia y descripción de las Indias*, que terminó de redactar en 1595, pero sólo se publicó en Madrid en 1892. Los escri-

tos de principios del siglo XVII están compuestos por el libro del licenciado médico portugués Juan Méndez Nieto, titulado *Discursos medicinales* terminado en Cartagena de Indias en 1607, remitido a España para su publicación que se hizo en forma facsimilar por primera vez en el siglo XIX y general en 1989, y por el libro del cirujano español Pedro López de León, *Práctica y Teórica de las apostemas* (Figura 1), publicada por primera vez en Sevilla en 1628.

La presentación de los dibujos sobre objetos médicos y la selección que se hace de algunas notas escritas por

Fecha recibido: agosto 19 de 2008 - Fecha aceptado: septiembre 10 de 2008

\* Primera iconografía de instrumentos quirúrgicos en América y extractos de algunas de las primeras notas de urología y odontología elaboradas y escritas en Cartagena de Indias, por el licenciado Pedro López de León, Cirujano de la ciudad de Cartagena de Indias en su libro *Práctica y Teórica de las apostemas* (finales del siglo XVI, principios del siglo XVII).

\*\* Profesor de Historia de la Medicina y de Antropología Médica, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Bogotá D.C. Colombia. Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina. Miembro Activo de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina.

Pedro López de León alrededor de la urología y la odontología, constituyen la cuarta referencia que en total ha podido hacer el autor del presente artículo de diferentes pasajes médico quirúrgicos de la obra de López de León. La primera la hizo en el libro *Guerra, enfermedades y médicos en Colombia*, la segunda en el libro del que es autor principal, *El Medicamento en la historia de Colombia*, y la tercera en el capítulo titulado *Sífilis y pián: a propósito del morbo gálico en la obra de Pedro López de León, Cartagena de Indias de finales del siglo XVI y comienzos del XVII*, aparecido en el libro *Temas Médicos, Volumen XVI* de la Academia Nacional de Medicina.<sup>1,2,3</sup>

Existe la interesante publicación de Jairo Solano Alonso *Salud, cultura y sociedad en Cartagena de Indias, siglos XVI y XVII*, en donde se analizan las obras de Juan Mendez Nieto y Pedro López de León en el contexto científico y social de la época.<sup>4</sup> Fue Pedro López de León un distinguido licenciado en cirugía graduado en Sevilla, discípulo del famoso profesor de esa disciplina Bartolomé Hidalgo de Agüero. Dejó en su importante obra *Práctica y Teórica de las apostemas* - escrita durante casi treinta años de ejercicio profesional en Cartagena de Indias, publicada por primera vez en 1628 en Sevilla y reeditada cinco veces - importantes descripciones de enfermedades conocidas hoy como el escorbuto, disenterías, pleuritis, bocio y lo que en aquellos años se llamaba indistintamente morbo gálico, bubas, enfermedad serpentina o sífilis, además de excelentes descripciones de procedimientos quirúrgicos, dibujos de los instrumentos que usó y fabricó en esa ciudad y un maravilloso antidotario o lista de medicamentos y formas de usarlos.

Los objetos de cirugía representados en esta obra constituyen la primera referencia iconográfica de los instrumentos quirúrgicos usados por los españoles en lo que hoy es Colombia y en toda América. Entre ellos se pueden reconocer en los dibujos identificados con los números 1, 9 y 13 aquellos cortantes de tipo escoplos; en los 2, 3 y 12 diferentes tipos de cuchillos, en el 8 una segueta, con el número 28 un conjunto de veintidós tipos de cauterio y como 29, 30, 31 y 32 unos cauterios con sus cañas a decir de López. Los objetos identificados como 34, 35 y 36 parecen ser unas ventosas. Con los números 20, 21 y 22 parece que el cirujano Pedro López

de León quiso representar elementos para reducir fracturas y/o hacer amputaciones de los miembros inferiores y superiores.

La iconografía de estos instrumentos quirúrgicos es de gran valor si se recuerda, a decir del museólogo médico Felipe Cid, que su existencia antes del siglo XVI es escasa y que el primer catálogo conocido de armamentario quirúrgico es de Scultetus, publicado en 1665 y que a este le siguieron dos más hasta la producción fabril de los instrumentos quirúrgicos en el siglo XIX, el de Garangeot que vio la luz en el año de 1727 y de Brambilla editado en 1787.<sup>5</sup> López de León al igual que todos los cirujanos y médicos de su época perteneció a la tradición galénica. El cita en forma reiterada a Hipócrates, Galeno y a Avicena. Mostró además los objetos y los pasos seguidos en la forja de los instrumentos ferrales por él usados.

Aunque los instrumentos quirúrgicos de hierro forjado se conocieron en la época de la medicina clásica europea, el material férrico reemplazó de modo definitivo al bronce a partir del siglo XV. Los de hierro forjado además de tener bordes cortantes defectuosos, se dañaban rápido por la corrosión acelerada. Estas razones son las que explican su casi inexistencia en la alta y baja edad media europea (Cid, 2007: 502). En el siglo XVI, en el que se educó Pedro López de León en Sevilla, las nuevas técnicas empleadas para mejorar “el temple del hierro forjado –conducciones de agua, chimeneas más altas, utilización de carbón vegetal, hornos convectores, temperaturas que alcanzaban los mil grados, etc– revirtieron en la obtención de un material con mayor dureza y elasticidad” (Cid, 2007: 502).

Los instrumentos quirúrgicos a decir de Cid, se dividen en los siguientes grupos básicos: cortantes (como cuchillos, bisturíes, tijeras o sierras), separadores (erinas, ganchos, espéculos, valvas, dilatadores), punzantes (agujas finas rectas y curvas), prensos (pinzas de disección, hemostáticas), escarificadores (curetas) y reparadores (agujas de sutura y lino, catgut, y otros) (Cid, 2007: 495).

Hoy se sabe que los instrumentos quirúrgicos fueron el producto de artesanos hasta finales del siglo XVIII y que ellos durante el siglo XVI y XVII en los que vivió y

trabajó Pedro López de León, se usaron también en las prácticas autópsicas. Según el museólogo mencionado los conocidos en el siglo XVI eran el cuchillo de disección, tijeras corrientes, sierra de arco, punzón, tenazas, sondas exploradoras, separadores, cizallas, pinzas, fórceps para extraer municiones y otros objetos, costótomo, raquiotomo, escoplos y lancetas para las sangrías y escarificaciones (Cid, 2007: 384).

## Material

El que aquí se presenta está constituido por los primeros dibujos conocidos de objetos quirúrgicos y elementos ortopédicos realizados por un cirujano, Pedro López de León, vivió en lo que hoy es Colombia, y por algu-

nas de sus notas sobre su práctica urológica y odontológica (Figuras 2, 3 y 4).

## Objetos quirúrgicos

Pedro López de León escribió notas muy importantes sobre los diferentes tipos de cauterio que usó en su práctica en Cartagena de Indias: “*He puesto dibujados en las láminas al fin de este libro (en el ) número 28, para los Cirujanos romancistas, esta variedad de cauterios actuales, que los autores traen para diferentes partes del cuerpo, y unos sirven para llagas podridas de las canillas y piernas, los cuales son cuadrados, y triangulares; otros hay como media caña, para las canillas y huesos de los brazos; hay otros llamados datilares, para el miembro viril, y otras vísceras. Otros hay incisorios que cortan, llamados cuchillares para cortar, y otros para abrir los abscesos, como hierro de lanza; y otros cuadrados, y con punta, para lo mismo. Otros de forma de medio corazón, para abrir apostemas entre las costillas, en la cavidad vital, y en el hígado. Y otros hay como media luna, para las hernias; otros para hacer fuentes con su hembra y para echar sedales. Otros de cinco, y de cuatro puntas, para el dolor ciático, cuando es antiguo. Otros hay puntiagudos con su cánula, para las fistulas del lagrimal, y otros hay de diferentes maneras, para que diestro Cirujano los acomode, y aplique conforme los casos le sucedieren. Y es bien este proveído de todos estos cauterios, y muchos más, que son menester, porque no le falten en el tiempo de la mayor necesidad, y esto deben hacer todos los Cirujanos cuerdos, y sabios; y el Cirujano que le faltan las herramientas, que su arte manda, no le llaméis sino medio Cirujano, que este nombre merece, y como el Carpintero sin escuela. La forma, y modelo de los cauterios actuales con sus cañas, para quemar el hueso, se hallara(n) (en los) números 29, 30, 31 y 32”.*<sup>6</sup>

## Tablillas ortopédicas

Como buen cirujano de su época se enfrentó con los problemas de dislocaciones y fracturas óseas y uso de las técnicas conocidas para su reducción: “*Y adviértase,*

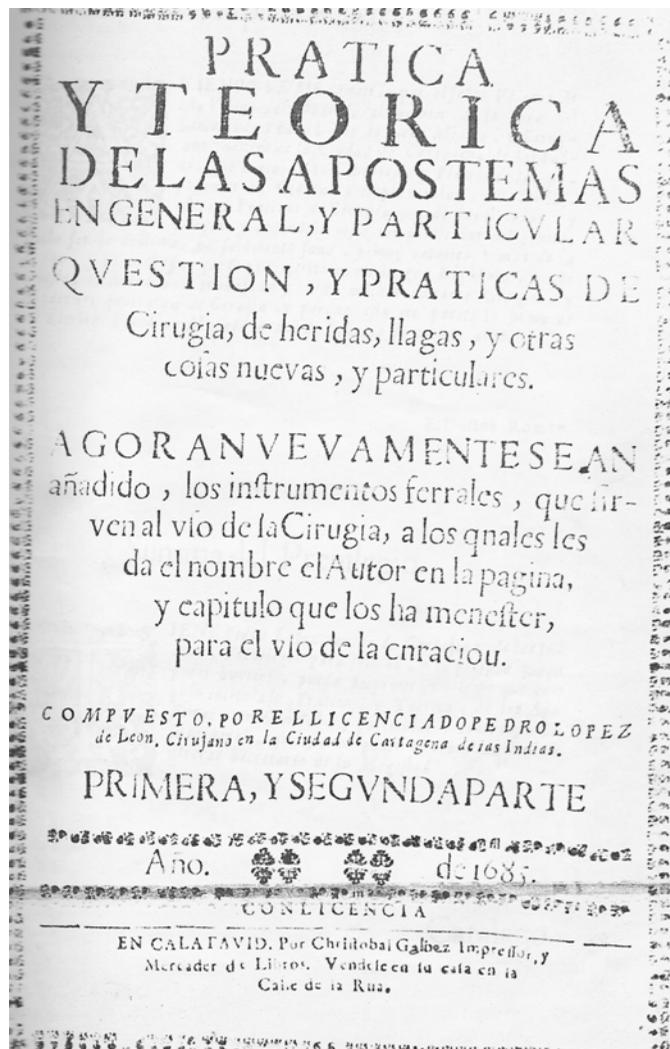


Figura 1. Portada del libro.

que puesto el hueso en su lugar, las tablillas le hacen permanecer en él si están bien ajustadas, y apundiadas, como tengo dicho... como lo echaréis de ver en la figura de la pierna, que hallaréis pintada en (los) números 19, 20 y 21, de las láminas, al fin de este libro... ” (López de León 1685: 309).

## Algunas notas sobre urología

En los siglos XVI y XVII la enseñanza de la medicina estaba divorciada de la cirugía. Los cirujanos no disfrutaban de una posición social considerable. La urológica estaba centrada todavía en la operación de la talla y en la curación de las carnosidades del aparato urinario.

Gracias a la enciclopedia Historia Universal de la Medicina dirigida por Pedro Laín Entralgo, se sabe que “El ejercicio de ciertas intervenciones urológicas, muy concretamente la operación de la talla, estuvo reservado, durante el Renacimiento, a ciertos empíricos, los llamados litotomistas; en España estos prácticos incluso obtuvieron autorización de las Cortes para el ejercicio de sus profesiones”.

En la historia de la urología renacentista fue fundamental la contribución hecha por el cirujano español Francisco Díaz, autor de una exposición sistemática y en buena parte original de las afecciones urogenitales en su *Tratado de todas las enfermedades de los riñones, vexiga y carnosidades de la verga y vrina*, editado en Madrid en 1588 y reimpresso en la siguiente centuria, en 1627 y 1643. La práctica de la talla “a la italiana”, descrita por el autor es la técnica ideada por Battista da Rapallo. El capítulo más importante es la exposición que en el tercer tratado hace de la clínica y el tratamiento de una afección muy común en ese siglo: las carúnculas o “carnosidades endouretrales”. Ya había hecho una valiosa contribución al tema Andrés Laguna en su libro *Methodus cognoscendi extirpandique excrescentes in vesicae collo carunculas* (Roma 1551), anterior a las exposiciones de Amatus Lusitanus y Alfonso Ferri.<sup>7</sup>

Para el tratamiento de las “carnosidades” se propugnó el uso de “candelillas” portadoras de sustancias cáusti-

cas. La prioridad en la invención y utilización de tal recurso terapéutico fue motivo de controversia en esa época. Los cirujanos españoles, y antes que ellos Paré y Andrés Laguna, atribuyeron la invención a un empírico de nombre Maese Felipe, en tanto que Amatus Lusitanus defiende la prioridad de su uso a favor de Lorenzo Alderete, profesor de Salamanca. De la iniciación de tal cura, Francisco Díaz relata que tuvo lugar en Alemania donde el cirujano Maese Felipe atendió al entonces emperador Carlos, afectado del mal de carnosidades con supresión de la orina y confirmado con sondajes la naturaleza del mal, buscó aplicar sobre aquéllas cáusticos que las pudiesen corroer valiéndose de una candela de cera para introducir el medicamento; un mancebo boticario aprendió de Maese Felipe la cura y la difundió en Roma donde la conocería el boticario portugués Alfonso Díaz, quien a su vez, titulándose “doctor Romano”, la introdujo a España. El tratamiento de las carúnculas endouretrales se buscó también alcanzarla con procedimientos quirúrgicos, utilizando adecuados instrumentos cisorios. La posibilidad de tal intervención aparece indicada en el texto urológico de Alfonso Ferri; Paré, por su parte, ideó el instrumental propio para su ejecución; la técnica para practicar la uretrotomía expuesta por Francisco Díaz difiere de la propugnada por Ambroise Paré y ha sido la que con ligeras variantes se ha mantenido hasta el siglo XIX.<sup>8</sup>

La urología como materia no se enseñaba en las facultades de medicina de la España del siglo XVI.

Las siguientes descripciones son fieles transcripciones, ajustadas a la grafía actual, tomadas de la obra de Pedro López de León, *Práctica y teórica de las apostemas*, publicadas en 1628, y de la edición de 1685 en Calatayud, España.

## De las apostemas de la verga

“En la cura de las inflamaciones, o apostemas de la verga, siendo de causa caliente, se ha de empezar sangrando, habiendo fuerzas para ello. Será pues la primera sangría del brazo derecho de la vena del arca, y luego del otro brazo; y si fuere menester sacar más sangre para depouer la plenitud, será del tobillo. La dieta será sutil, coma pollos pequeños, lechugas, almirones, calabaza, bledos,

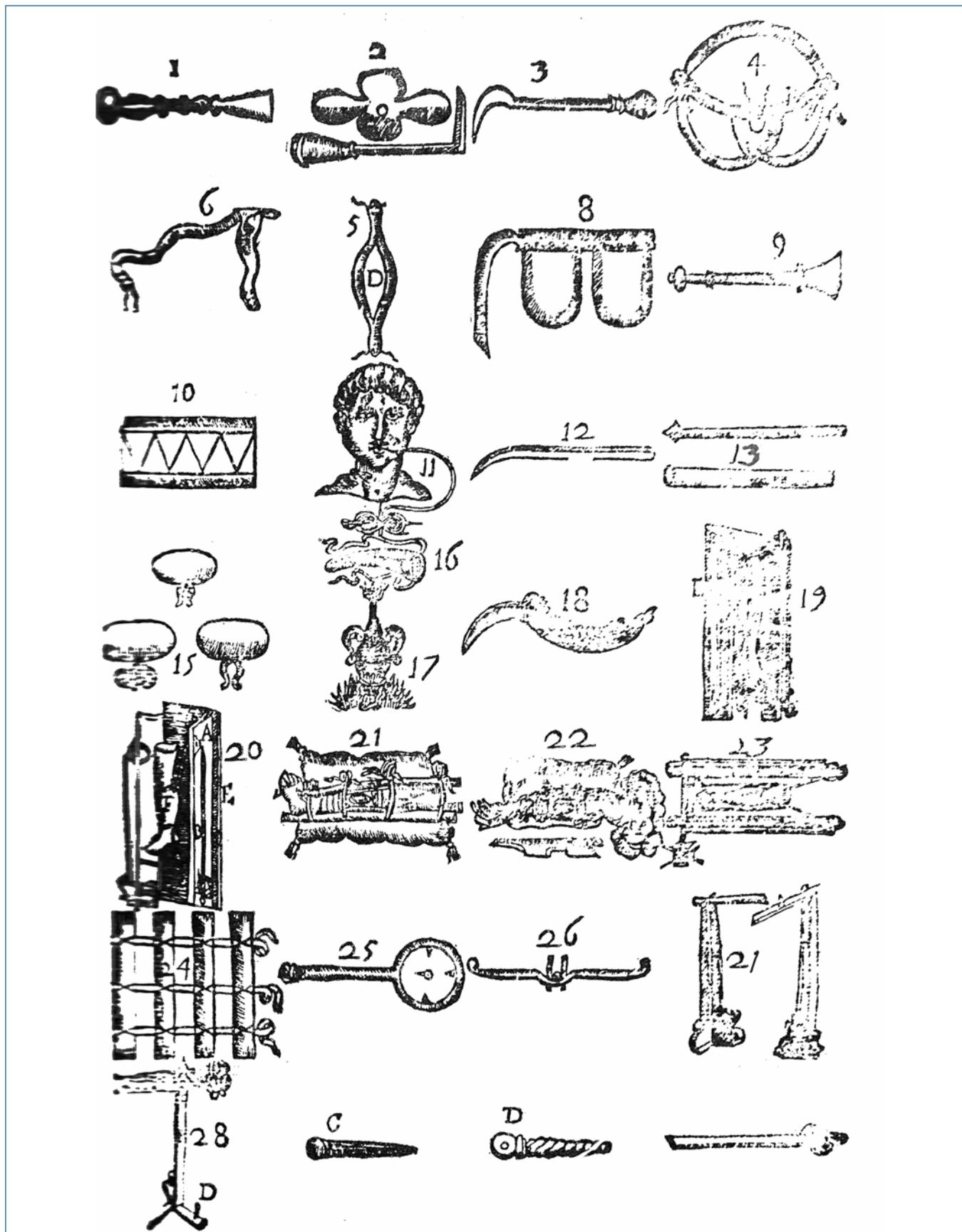
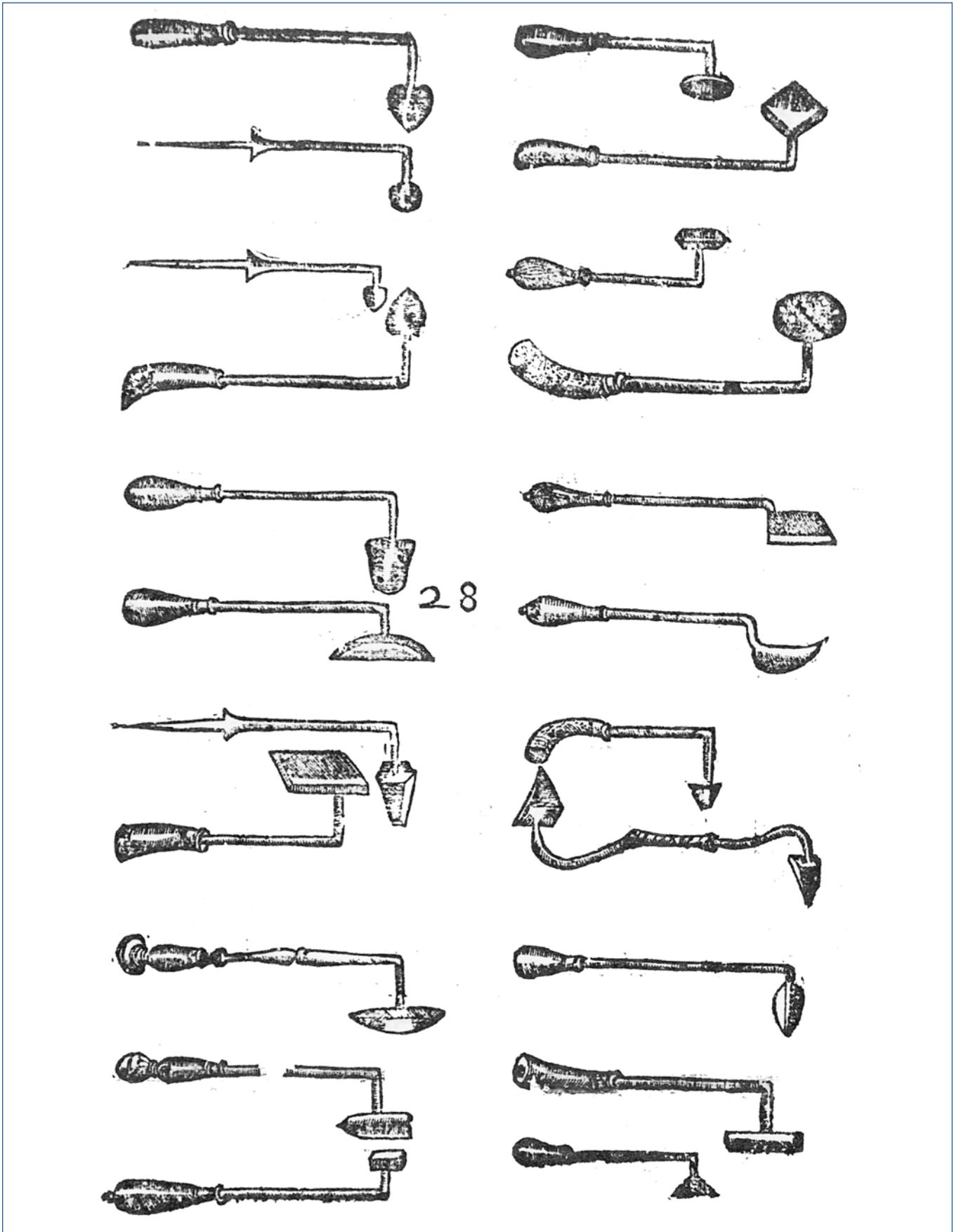


Figura 2. Diferentes instrumentos quirúrgicos usados por Pedro López de León en Cartagena de Indias entre 1591 y 1628.



**Figura 3.** Diferentes cauterios usados por Pedro López de León en Cartagena de Indias entre 1591 y 1628.

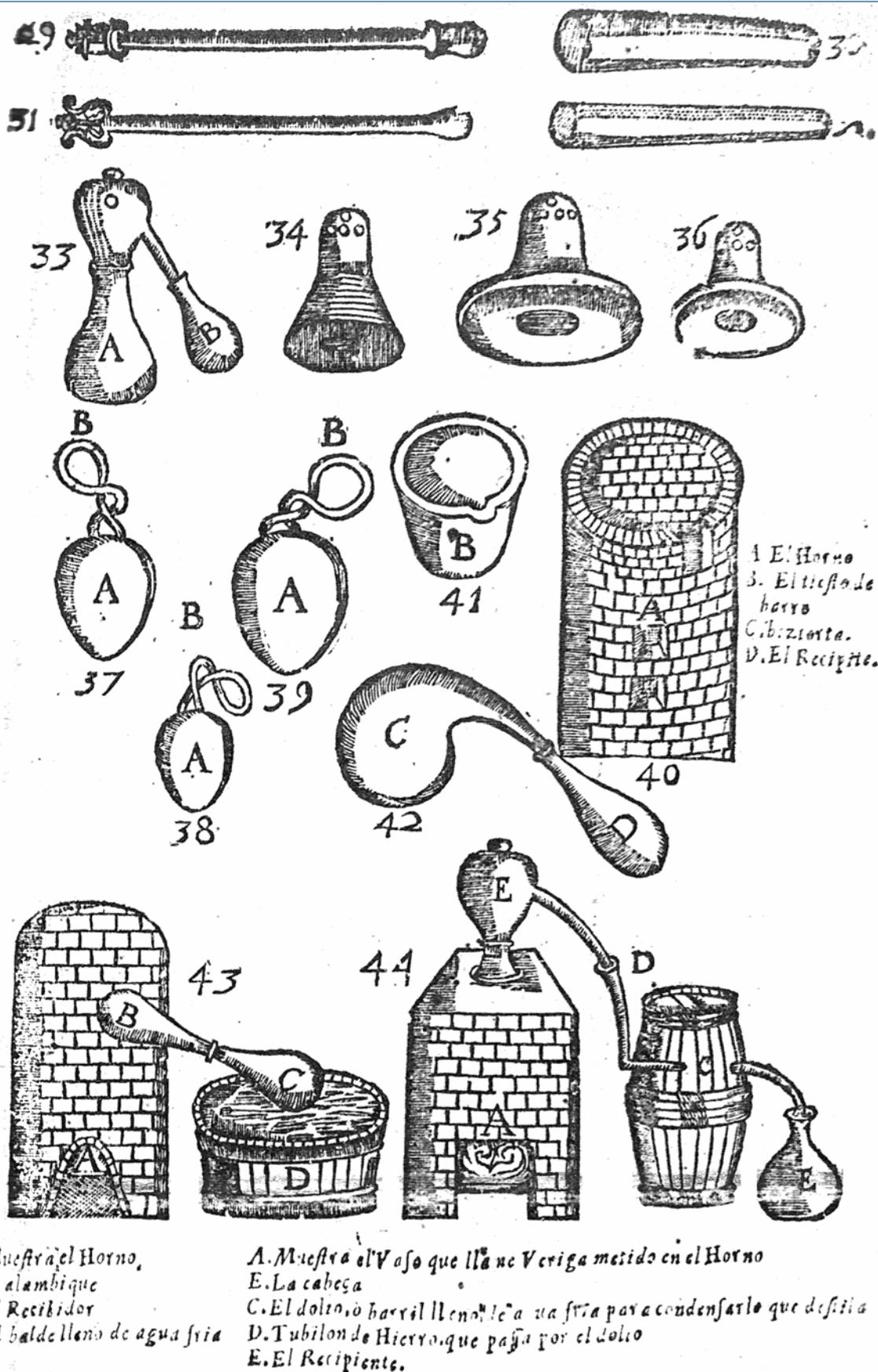


Figura 4. Objetos para la forja de sus instrumentos quirúrgicos de hierro o ferrales.

almendradas, huevos frescos, beba agua fría, o de cebada, manzanas asadas...” (López de León, 1685: 98).

“En Cartagena de las Indias, me sucedió, yendo sirviendo en las galeras a su majestad, el año de 1591, a Nombre de Dios, el capitán de esta era Lorenzo Roa, mandó estropear a un forzado, pusieronle una talega, con dos balas de caños de crusia colgadas de los testículos, y de esta manera lo subieron a la antena, y allí lo tuvieron un cuarto de hora, bajáronle, con el escroto más negro que una pez, luego se lo saje profundamente, y lavele con agua salada, y vinagre tibio, y con el emplasto de harinas con oximiél, y sangría que hice de los brazos, y sin mudar intención se cayó el escroto a partes, y quedaron los testículos desnudos. Luego le puse en planchuelas, el mundificativo de nervios, añadiéndole un poco de unguento egipcíaco, por no estar la llaga bien mundificada: después de mundificada le curé con solo hilas secas, y un pegado de unguento basilicon, por conservar la humedad natural de la parte acabó de sanar con un pegado de diapalma, abajado con aceite rosado” (López de León 1685: 100).

### **De las apostemas de los testículos y el escroto**

“Las apostemas de los testículos llaman los médicos antiguos, y modernos hernias, las cuales se dividen en muchas especies. Tres son las más principales, hernia, intestinal, y cirbal, y carnosa... Aquí no tratamos ahora de estos tumores, sino tan solamente de las inflamaciones que suelen venir a los testículos, y al escroto, por el flujo de humores calientes...”

Las causas y señales de estas inflamaciones de los compañeros, y del escroto son las mismas, que de las demás inflamaciones. La cura se ha de empezar así en las inflamaciones de los testículos, como en las del escroto, porque todas demandan una misma cura, y así lo primero que habéis de hacer, es ordenar la vida al enfermo, sangrando, reveilendo, y evacuando, y purgando con medicinas lenitivas...” (López de León 1685: 98).

### **De las úlceras del pudendo, o partes genitales**

“Ya sabéis como estas úlceras proceden por la mayor parte de contagio, y así esta cura se ha de re-

mitir a la cura del morbo gálico, porque lo demás es ganar tiempo con daño notable del paciente, sus causas, y sus señales a todos lo cirujanos son manifiestas por sus accidentes, y relación con el enfermo, y así las úlceras del hueso pubis, y del miembro viril, y de los genitales, todas tienen dependencia de la gálica, no se entiende por esto que deje de haber algunas sin contagio, que yo he curado más de seis, en personas harto continentes, y castas, y de mucha virtud de úlceras, en estas partes dichas, que han procedido de derivación de los miembros superiores, que arrojaron el humor a las partes hemorroidales, pero de estos muy pocos” (López de León 1685: 283).

### **De las úlceras de la vulva, o natura**

“Ya sabéis cuan delicadas son las partes mujeriles, pues por vergüenza o descuido hemos visto muchas mujeres morir desafortunadamente. Pudiera contar historias acerca de esto muy notables, pero adelante trataré algo de casos peregrinos que me han sucedido en la vulva, o natura de la mujer, y en la madre, en donde se suelen hacer úlceras contagiosas, podridas o corrosivas, y torcidas, cancerosa tumores chicos, y grandes, que no parecen sino que están preñadas, y algunas lo creen, y aparejan la canastilla, hasta que el tiempo las desengaña, y para socorrer, y remediar todo lo dicho, ordenaréis la vida, dándole jarabes, y purgando, conforme fuere, a la calidad de la úlcera, evacuando el humor pecante de todo el cuerpo...” (López de León 1685: 285).

### **De las regadías, y condilomas**

“Las regadías son unas grietas, o hendiduras a lo largo, con llaga y tumor, con mucho dolor, y ardor, causado del humor acre, y salado seco, y esta enfermedad tiene contraído, y cerrado el sieso, y el cuello de la madre, que son los lugares donde suelen venir. También suelen venir en el miembro viril, y en los labios de la boca, y en los pezones de las tetas, cuando crían las mujeres...” (López de León 1685: 289).

## De la gonorrea virulenta

“Las materias que suelen purgarse por el caño de la orina, se llama a este efecto gonorrea virulenta, el cual difiere de la estanguria, porque esta hecha materias hediondas, y la estanguria, hecha un humor como seminal, que carece de mal olor si el mal es fresco, no hay que mucho caudal de él, sino es ordenar la vida en la comida, y bebida, excusando el coito, y no beber vino, que con solo esto bastará para tener salud el paciente. Y si el mal es viejo, y la purgación demasiada, con estilicido, o materias coloradas o libiadas, crudas, como aguas hediondas, suelen dejar el caño de la orina con llagas, por razón de la acrimonia, y inflamando los genitales, y causan dolor en el hueso pente. La gonorrea verdadera, es una purgación de solo la simiente, que se le sale sin sentir, de la sangre que acude de todo el cuerpo, a los genitales, la cual se detiene, ni actúan, por causa de la resolución, y de la parálisis que le viene a la facultad retentiva. Así lo dice Galeno: suele también venir a este efecto de la sangre, y materia seminal, que de todo el cuerpo por los vasos seminales les cuele... Suele venir esta gonorrea a los hombres dados mucho al coito, mayormente si trataron con mujer sucia, lastimada de morbo Gálico, o quien tiene ella la misma purgación, o llagas en la vulva, o que esté con su regla, comunicase este afecto y vapores malos a los testículos, mediante el acto venéreo, y la sangre acude a los testículos para su nutrimento, y simiente, la cual se corrompe, y hace las materias venenosas”.

## La cura de la gonorrea

“Si el cirujano fuere llamado para esta cura, empiece con sangrías, y dieta, habiendo pletroria, evitando todo lo que puede inflamar la sangre, así como los diuréticos, y flatulentos, sangrar, y purgar aprovecha mucho, habiendo malos humores. Hace de huir el coito, y las poluciones de noche, causadas de molicias. Si la materia que saliere fuere simiente, es mala señal; pondréis diligencia en evitar todo lo que puede engendrar en nuestro cuerpo abundancia de simiente, porque estimulan el daño venéreo, y absténgase de beber vino, y si tuviere mucha necesidad de beberle, sea blanco, y blando aguanoso, y vino austero, de buena fama, y bien aguado, huya de tener

conversaciones con mujeres, y de pensar mucho en ellas, que son peores que peste, que solo el aire inficiona. El ejercicio moderado aprovecha, y sea de manera, que mueva sudor; el sueño poco, untaréis los lomos, y los genitales con cosas frescas, así como unguento rosado, y refrigerante de Galeno, y después de untado, pondréis pañitos mojados con oxicato, que es agua, y vinagre, y váyanse mojando, como se fuere enfriando, digo desecando, y luego acudiréis con confortativos medicamentos astringentes, así de dentro, como por de fuera. Meta el paciente los testículos en agua cosida con azederas, y lechugas, verdolagas, y cebada...” (López de León 1685: 305).

## Algunas notas sobre odontología

Las dolencias de los dientes, de la lengua, los labios, encías, glándulas salivares, los carrillos y la mandíbula fueron un problema que desde el tiempo de los griegos y árabes se enfrentaron de variadas formas. Estos últimos hicieron uso liberal de las técnicas cauterizadoras. Pedro López de León como buen cirujano se enfrentó a los problemas de la cavidad oral, de la dentadura y las dislocaciones mandibulares.

## De las apostemas de la boca llamadas Parulida

“Este aspecto es pasión de las encías. En las cuales se crían unos tumorcillos pequeños, a los cuales los Griegos llaman Parulidas, engendranse de humores viciosos corrompidos. Tiene causa externa, por ser el tiempo caliente, y húmedo, y causa interna, de humores, que acuden de todo el cuerpo, y bajan de la cabeza. Este aspecto se comprende debajo los universales remedios, que acerca del ordenar de la vida tenemos escrito, así de jarabes, sangrías, y revulsiones, purgas; y así de los medicamentos locales, es justo tratemos de ellos, los cuales han de ser, que quiten el dolor, resolviendo y madurando... Si se abrieren estos tumorcillos, los untaras con miel rosada, y si fuere menester mayor mundificación, el unguento egipciaco con vino: la miel rosada con vino, y sarcocola mixto es buen remedio”.

“Suelen doler los dientes de causa caliente. Por la mayor parte este dolor suele venir por mala complexión, con materia, o sin ella, en una de tres partes se siente este dolor, unas veces duele la sustancia del diente, o muela, o la encía, o el nervio que se planta en la raíz del diente, y esto es lo mas recibido de todos los prácticos, que duele la sustancia del hueso (...) Si el dolor es intolerable, el mejor remedio que yo he hallado, de que tengo mucha experiencia, es hacer una píldora de opio, y traerla en la boca sobre la muela, o diente que padece el dolor, y escupir la saliva que hiciere, y no tragarla, porque hará mucho daño al ventrículo... Si el diente o muela que duele, está sano, dase el cauterio encima de ellos, sin llegar a las encías; y este calor del cauterio consume toda la humedad putrefaciente que hay hasta la raíz, y queda confortada la parte. Si todo estos no aprovechar, dice Alfaravio (Alsarabio), que se saque la muela, o diente, porque es imposible de otra manera quitar el dolor. Suele alguna vez salir entre diente, y diente una carnosidad que crece como un garbanzo, hasta ser tamaña como un huevo, la cual tiene su origen de las encías; llamase esta carnosidad epulide, suele degenerar en canero, el cual hecha una virulencia hedionda, y la carne tiene un color aberengenado, o negro. A esta tal no le toquéis con obra manual, que se os cancerará, toda la mandíbula, y gáznates, como yo he visto en Sevilla. El método curativo que se ha de tener en este afecto, es ordenar la vida, dando jarabes, y purgando, sangrando, echando ventosas, y haciendo fricciones. Tomarás un hilo doblado, y torcido lo infundirás en agua caliente, y un poco fuerte, luego se enjugue a la sombra, se ate con ella la carnosidad, y se vaya apretando, hasta que se caiga. Si fuere menester sacar uno, o dos dientes, para hacer esta obra bien hecha, se quemará la carnosidad con el aceite de vitriolo, o con el agua fuerte de dorar, y caída la escara, se usará de lavatorios desecantes, o quemarla con el cauterio actual, metido en su cañoncito, y guarnecidos los demás dientes con paños mojados en agua fría”.

## De la ránula

“Ránula es un tumor que nace debajo de la lengua, que impide el uso del hablar, la cual se llama de los griegos batrachium, y de los latinos ránula, que no parece sino

que es otra lengua, de humores fríos, y viscosos se hace, que del cerebro se regogen en la lengua, y lo que tiene dentro es de color, y consistencia de huevo, y si el color de la Ránula, es de color cetrino, su cura sera radicativa, abriendo el tumor con hierro, así como el escalpelo, o verduguillo.”

“En esta Ciudad de Cartagena curé dos esclavos de dos Ránulas muy grandes, que tenían como dos lenguas; y otra curé en Santa Marta el año 1613 que fue llamado de Don Diego de Argote Gobernador de aquella Ciudad, para curarle del morbo gálico, que lo tenía maltratado: de camino curé un encomendero, de una Ránula grande, xaropelo, y purguelo, y sángrale de los brazos, luego le abrí la Ránula con un cauterio de fuego, salio de allí un humor albugino. Pasados cuatro días le curé siempre con polvos de Iuanes metidos con lechinos, y sus desensivos por de fuera de claras de huevos, y aceite rosado; con todas estas prevenciones se (hizo) de manera, que me obligó de nuevo a sangrarle dos veces de la cefálica, y sacarle bien sangre, y hechale cristales agudos, y hacerle fuertes fricciones, y echándole ventosas con sajas, y con sin ellas Ordenele este lavatorio... Ambrosio Parco(Paré) trae una lámina de hierro para dar este cauterio sin daño de la lengua, es bueno, porque se hace la obra sin quemar la circunferencia, cuya forma está (en el dibujo) número 2” (López de León 1685: 89).

## De las úlceras en la boca

“Ya sabéis que los universales remedios por la naturaleza del humor han de preceder siempre; y luego los medicamentos tópicos; y así trataremos dellos, advirtiendo, que los que hemos escrito, y enseñado en el capítulo de úlceras de vulva, o natura, son a propósito para estas porque si la úlcera es corrosiva, y de humor caliente, y mordás, los siguientes remedios son a propósito... Y si fueren generadas del morbo gálico, como lo son las mas deste lugar, precediendo buena evacuación porsar y purgar, siendo conveniente damos a beber el agua de guayacán, y los mas seguro, y breve, es tomar la unción azogue, porque las partes internas las confirma, y rectificar, y las úlceras...y cicatriza..... Si la úlcera fuere en el paladar, acudiréis con grande diligencia, y cuidado, como esta dicho; metiendole en las unciones del mercurio, o asogue. O poniendole los par-

ches; o dándole el bocadillo del precipitado, que son polvos de Iuanes, o las píldoras dominicales, o las de mercurio, de nuestra intención que traemos en el antidotario escritas....El remedio que tiene, es suplir con el arte la falta del hueso, tapándolo con hilas, o con cera, o con plata, o con oro, haciendo unas chapillas con su asita en medio, por la cual entre un pedacillo de esponja, y metella por el agujero, de modo que la esponja encaje dentro, y hinchándose con la humedad, se tiene la chapilla, sin caerle, de tal manera, que hablan con gusto, y se come, y bebe, sin que se salga nada por las narices, de que yo tengo mucha experiencia por aver hecho arras...“(López de León 1685: 278).

### De las dislocaciones en particular

“Las quijadas, o mandíbulas se desencajan, y salen de su lugar de una de dos maneras, a dentro, o afuera; así lo sienta Albucasis, y Oribacio, Galeno, Hipócrates y otros doctores. Las señales de que salió la mandíbula hacia fuera, son cuando la boca se quedó abierta y no la pueden cerrar, y los dientes de la quijada de abajo están más salidos hacia fuera que los de arriba. Las señales de las dislocaciones hacia dentro, son cuando la boca queda cerrada y tanto que nadie la puede abrir, por fuerza que haga, y no puede el paciente hablar palabra. Esta dislocación jamás la he visto en 48 años que ha que sigo Hospitales y he asistido en la Ciudad de Sevilla, donde hay tantos casos que ver, y entiendo que no debe de haber cirujano que la halla visto. La dislocación hacia fuera se restaura de esta manera: Meteréis los dedos pulgares dentro de la boca del paciente, poniéndolos encima de las muelas bajas postreras, apretando fuertemente hacia abajo, y a un tiempo, y en el mismo punto bajaréis la quijada, y con todos los demás dedos que habéis de tener arrimados debajo de la barba, alzaréis las partes delanteras de la quijada con fuerza hacia arriba; y luego encaja el hueso en su lugar, sino es que el tal enfermo esté contaminado de la cuarta especie de bubas. Y si de esta manera no pudierdes restaurar la quijada a su lugar, en lugar de los dedos pulgares pondréis sobre las muelas dos palillos delgados, uno de cada lado, y apretaréis fuertemente hacia las mue-

las gordales, de manera que haga bajar de aquella parte la mandíbula, o quijada, y luego pondréis de bajo de la barba una faja recia y subiréis los cabos de la faja hacia arriba, guiándolos por encima de las orejas, y tiraréis fuertemente hacia arriba por encima de la cabeza con sagacidad, y prudencia, procurando que el que tirare sea practicante, o persona que lo entienda, porque se ha de tirar con igualdad, y al tiempo que tirare el ayudante con fuerza de los dos cabos de la faja, o vendada poniendo sus dos rodillas sobre los hombros del paciente, estando por detrás el ayudante, y el Cirujano aprieta las dos cuñas, o palillos, y la quijada juntamente hacia abajo, con fuerza, y de esta manera se restaura esta quijada” (López de León 1685: 299).

### Discusión y conclusiones

Los dibujos de los objetos quirúrgicos y las transcripciones sobre las consideraciones urológicas y odontológicas de Pedro López de León escritas después de muchos años de ejercicio profesional en Cartagena de Indias son unos documentos de gran valor para la historia de la medicina y la odontología en Colombia.<sup>9</sup> Los dibujos de los instrumentos quirúrgicos de hierro y de los procesos para su elaboración son, a no dudarlo, de un enorme valor dentro de una perspectiva museológica médica general y colombiana en particular. Ellos no tienen émulos en la historiografía médica colombiana de los siglos XVII, XVIII, XIX y XX. Al lado de esos instrumentos quirúrgicos pueden figurar los objetos descritos en el testamento, de 1633, del barbero Juan de Vargas de Santafé de Bogotá, y que en el pasado mes de mayo de 2008 presentó la historiadora Paula Ronderos.<sup>10</sup> Las descripciones médicas—quirúrgicas de este autor no tienen pares en lo que hoy es Colombia sino hasta finales del siglo XIX, cuando ya la anestesia, asepsia y antisepsia habían generado una revolución médica indiscutible.

En conclusión el trabajo de Pedro López de León debe ser considerado como la primera obra quirúrgica de la historiografía médica colombiana y sus dibujos de instrumentos quirúrgicos como los primeros elaborados en América.

## Referencias

1. Sotomayor Tribín, H. *Guerra, enfermedades y médicos en Colombia*. Santafé de Bogotá: Escuela de Medicina Juan N. Corpas, Orión Editores; 1997. 365 p.
2. Sotomayor Tribín H, Restrepo E, Gómez A, Pérez M. *El medicamento en la historia de Colombia*. Santafé de Bogotá: Schering-Plough, Editorial Nomos; 1997. 225 p.
3. Sotomayor Tribín, Hugo. *Sífilis y pián: a propósito del morbo gálico en la obra de Pedro López de León. Cartagena de Indias de finales del siglo XVI y comienzos del XVII. En: Temas médicos*. Santafé de Bogotá: Academia Nacional de Medicina; 2003. p. 125-43.
4. Solano Alonso J. *Salud, cultura y sociedad en Cartagena de Indias, siglos XVI y XVII*. Santafé de Bogotá: Fondo de Publicaciones Universidad del Atlántico, Estrategias Educativas; 1998. 365 p.
5. Cid F. *Museología Médica. Aspectos teóricos y cuestiones prácticas*. Bilbao: Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia; 2007.
6. López de León P. *Práctica y teórica de las apostemas*. Catalayud: Impresor Cristóbal Galibez; 1685.
7. Cirugía del renacimiento. Italia-España-Inglaterra. En: Laín Entralgo P. *Historia universal de la medicina*. Barcelona: Masson Multimedia; 1998.
8. Medicina y sociedad en la España renacentista: la enseñanza de la medicina. En: Laín Entralgo, Pedro. *Historia Universal de la Medicina*. Barcelona: Masson Multimedia; 1998.
9. Guerra F. *Las heridas de guerra contribución de los cirujanos españoles en la evolución de su tratamiento*. Bucaramanga: Universidad de Santander. Facultad de Medicina. Cátedra de Historia de la Medicina; 1981. p. 86.
10. Ronderos P. *De objetos a artefactos: el oficio de la barbería en el Nuevo Reino de Granada del siglo XVII. En: La huella de los objetos, segundas jornadas internacionales de arte, historia y cultura colonial*; 2008 mayo 21-24; Bogotá: Museo de Arte Colonial, Museo Iglesia Santa Clara; 2008.

