

Repertorio



de Medicina y Cirugía

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



○ POLIPOSIS NASAL

○ CÁNCER DE TIROIDES

ACREDITACIÓN DEL PROGRAMA DE ENFERMERÍA DE LA FUCS: UN RETO PERMANENTE¹

Yolanda Vallejo Pazmiño*

Acreditación de programas educativos

La *acreditación* es un camino para el reconocimiento por parte del estado de la calidad de las instituciones de educación superior y los programas académicos. También es un instrumento para promover y reconocer la dinámica del mejoramiento de la calidad y precisar metas de desarrollo institucional.

En el proceso de acreditación se distinguen dos aspectos: el primero es la evaluación de la calidad realizada por la institución misma, por agentes externos que pueden penetrar en la naturaleza de lo que se evalúa y por el Consejo Nacional de Acreditación; el segundo es el reconocimiento público de la calidad.

Los componentes de la evaluación se traducen en:

- *La autoevaluación* que consiste en el estudio que llevan a cabo las instituciones o programas académicos sobre la base de los criterios, las características y los **indicadores** definidos por el Consejo Nacional de Acreditación. La institución debe asumir el liderazgo de este proceso y propiciar la participación amplia de la comunidad académica.
- *La evaluación externa o por pares*, que utiliza como punto de partida la autoevaluación, verifica sus resultados, identifica las condiciones internas de operación de la institución o de los programas y concluye en un juicio sobre la calidad de una u otros.



- *La evaluación final*, que realiza el Consejo Nacional de Acreditación a partir de los resultados de la autoevaluación y de la evaluación externa.

El reconocimiento público de la calidad se hace a través del acto de acreditación que el Ministro de Educación emite con base en el concepto técnico del Consejo Nacional de Acreditación. Este proceso evaluativo mantiene su naturaleza académica y se adelanta en un marco de respeto a la vocación y las identidades institucionales, buscando reafirmar la pluralidad y diversidad del sistema de educación superior del país.

En la actualidad Colombia cuenta con 613 programas acreditados y 144 más están en este proceso. La meta del CNA era que a final de 2010 el país contara con al menos 20 instituciones y 720 programas con acreditación de alta calidad. En lo que va corrido de este año el Ministerio de Educación Nacional la ha entregado a 99 programas de formación superior.

* Enfermera registrada. Decana, Facultad de Enfermería. Profesora Titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

¹ Agradezco la invitación del Editor de **Repertorio de Medicina y Cirugía** para describir en pocas líneas la experiencia del proceso adelantado por la facultad de enfermería con el fin de obtener la **reacreditación de alta calidad**.

El proceso de autoevaluación con fines de acreditación adelantado por el programa de enfermería de la FUCS se inició en 2004, cuando se identificaron fortalezas, debilidades y se organizaron planes de mejoramiento que condujeron a la construcción de los documentos “Rediseño Curricular del Programa de Enfermería” y “Autoevaluación del Programa de Enfermería,” de los cuales se deriva el plan de estudios que estuvo vigente hasta el primer período de 2009.

El 30 de mayo de 2006 el Ministerio de Educación Nacional con concepto favorable del CNA acreditó el programa de enfermería, mediante resolución N° 2.578 por un término de cuatro años. Este reconocimiento fue alcanzado por tres programas de enfermería de Bogotá durante este período y a nivel nacional se encontraban solo doce.

Mediante el decreto 1.655 de 1999 se creó la “Orden a la Educación Superior y a la Fe Pública Luis López de Mesa» para exaltar y enaltecer los programas académicos de educación superior que mediante un proceso de acreditación voluntaria contribuyeran al mejoramiento de la calidad de la educación colombiana y los candidatos serían seleccionados por el Ministro de Educación Nacional, previa consulta al registro de programas de educación superior acreditados. La Facultad de Enfermería recibió este galardón el 1 de noviembre de 2006.

En 2009 la oficina de aseguramiento de la calidad de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud inició de nuevo el proceso de autoevaluación que culminó con la renovación de la acreditación mediante resolución N° 2.511 del 30 de marzo de 2011. A la fecha se encuentran acreditados diecinueve programas de enfermería del país de 58 existentes y han recibido renovación ocho de ellos. Debemos resaltar que entre nuestras fortalezas se encuentran el énfasis clínico, el mejoramiento continuo con la adquisición de recursos para la docencia, el laboratorio de simulación, la cualificación profesoral y el beneficio de contar con dos instituciones hospitalarias propias de tercero y cuarto niveles que garantizan los campos de práctica para los estudiantes. Las recomendaciones dadas incluyen adelantar procesos para mejorar la flexibilidad curricular, fortalecer con un mayor número de publicaciones el

grupo de investigación de la facultad y mejorar el desarrollo profesoral en niveles de doctorado.

Con beneplácito los actores académicos del programa han recibido este reconocimiento, ya que la necesidad de profesionales de enfermería cualificados continúa siendo una meta para la facultad de enfermería de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Es muy satisfactorio haberlo logrado de nuevo, fruto del compromiso y apoyo incondicional de las directivas de la Fundación, docentes, personal administrativo, áreas de apoyo universitario y en especial de la oficina de aseguramiento de la calidad.

Calidad educativa en educación superior

La política de calidad del Ministerio de Educación Nacional para la educación superior gira en torno a cuatro estrategias fundamentales: consolidación del sistema de aseguramiento de la calidad en todos sus niveles, implementación de programas para el fomento de competencias, desarrollo profesional de los docentes y directivos, y fortalecimiento de la investigación. Con ello se busca la solidez de las instituciones educativas para que sean espacios donde todos puedan aprender, adquirir competencias y convivir en forma pacífica. El proceso que garantiza la calidad en el programa de enfermería ha gestionado el desarrollo profesoral mediante la capacitación en competencias e investigación, así mismo ha iniciado la evaluación del currículo a nivel nacional e internacional. En cuanto a la consolidación del sistema de aseguramiento de calidad de la educación superior, es manifiesto que sus principales objetivos van orientados a que las instituciones rindan cuentas ante la sociedad y el estado sobre el servicio educativo que prestan, provean información confiable a los usuarios del servicio educativo y se propicie el autoexamen permanente de instituciones y programas académicos en el contexto de una cultura de evaluación.

Antecedentes históricos del programa de enfermería

El programa de enfermería de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud inició labores cuando la Sociedad de Cirugía de Bogotá en 1975 inició los trámites para su

creación, con el fin de formar las enfermeras que cubrirían las necesidades de **cuidado** de los pacientes del Hospital de San José, institución que hace parte de la Sociedad.

La propuesta de iniciar la Escuela se presentó y se aprobó en el Consejo Directivo el 14 de enero de 1976 en sesión ordinaria N° 001. El 21 de enero del mismo año el rector Dr. Juan Consuegra Zulaica presentó los informes emitidos por la Secretaria de Salud y el ICFES donde autorizaban la creación de la Escuela de Enfermería. Se organizaron en ese entonces estatutos, los elementos curriculares, la filosofía, los objetivos y el perfil del egresado; y a nivel administrativo el reglamento disciplinario y académico del estudiante, del docente y del personal en general. El Consejo Directivo conformado por los miembros de la Sociedad de Cirugía bajo la dirección del Dr. Eugenio Ordóñez Márquez, nombraron a la *enfermera María Teresa Perdomo de Piñeros* como primera decana, quien se encargó de la planeación y dirección académica del programa. El 1° de diciembre de 1976 se obtuvo la personería jurídica mediante resolución N° 10.917 expedida por el Ministerio de Educación Nacional.

Durante los primeros años el programa de enfermería de la FUCS adecuó las recomendaciones dadas por el ICFES, época en la que también trascendió el cambio de nombre de la razón social a FUNDACION UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD y se construyó el documento para obtener el registro calificado en el año 2001. El programa considera la carrera como una disciplina profesional de servicio social, que utiliza los principios científicos y técnicos para la identificación, análisis y solución de problemas de salud, enfatiza en el cuidado de la persona y su entorno con el fin de promover, mantener y recuperar la salud del individuo, la familia y la comunidad. Concibe la educación como un proceso formativo dinámico y evolutivo que implica una acción conjunta de docentes y estudiantes, con participación activa, responsable y honesta del educando y su familia, cuyo horizonte es su autorrealización y bienestar. También reconoce al docente como un orientador y dinamizador del proceso enseñanza-aprendizaje, consciente de la importancia de su acción educativa en la formación del educando a través de la aplicación de los fundamentos

pedagógicos, educativos, éticos, humanísticos, científicos y tecnológicos. Considera que el egresado debe caracterizarse por su autonomía, juicio crítico y compromiso social con el desarrollo y fortalecimiento de la profesión, con capacidad para identificar, analizar, plantear e implementar, políticas y modelos de cuidado de enfermería en los diferentes ámbitos del ejercicio profesional. Lo anterior hace que el profesional de enfermería egresado de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud se caracterice por un alto énfasis clínico en su formación y la inclusión de valores como eje transversal lo guíen a una vocación de servicio, sensibilidad humana y social, así como para adquirir la capacidad de tomar decisiones de manera asertiva.

El programa tiene por objeto contribuir con todos los medios a su alcance a incentivar el progreso científico, el mejor conocimiento de la disciplina de enfermería y a fomentar la investigación.

El desarrollo más relevante es la creación de seis programas de posgrado, que tienen como fin formar a los profesionales de enfermería en áreas de alto impacto en el cuidado, como son las unidades de cuidado crítico. Estas actividades se iniciaron en 1995 y a la fecha cuentan con registro calificado. También en su desarrollo hemos tenido asesoría internacional para la creación de la especialización en enfermería gerontológica, en el cual las doctoras Beatrice Goodwing y Eliana Horta, enfermeras docentes de *New York University*, dirigieron sus esfuerzos para la construcción de esta malla curricular. Teniendo en cuenta lo anterior, la universidad cuenta con la formación en una segunda lengua que permita al egresado su cualificación internacional, accediendo a literatura científica actualizada y pertinente. Es importante resaltar que este aspecto también apalanca la movilidad académica que beneficia el intercambio de experiencias que alimentan en forma positiva nuestro currículo.

Los fundadores de la Sociedad de Cirugía de Bogotá cumplieron su sueño de tener una corporación que integrara al Hospital de San José con la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Unos años más adelante se adquiriría el Hospital Lorencita Villegas de Santos actual Hospital Infantil Universitario de San José, que hace parte hoy día del grupo empresarial de San José.

CUÁNDO OPERAR UN PACIENTE CON SEPSIS EN ESTADO CRÍTICO

Mario Gómez Duque MD FCCM*, Hedda María Uribe Guzmán MD**, Juan David Lleras Riaño MD***

Resumen

La infección intraabdominal de cualquier origen es la segunda causa de muerte por sepsis en los pacientes en estado crítico y continúa siendo un reto para el médico tratante, dado que existen muchos factores que afectan el enfoque del manejo racional. La creciente tasa de resistencia de los gérmenes intrahospitalarios a las terapias antibióticas convencionales, las diferentes visiones que existen sobre cómo dilucidar el dilema de definir una conducta médica o quirúrgica y la falta de ensayos clínicos con suficiente validez que nos proporcionen una guía que cambie el curso de la enfermedad, hacen de este problema un objeto de constante discusión y discrepancia entre los especialistas que intervienen en su solución. Esta revisión actualiza los conceptos de grupos multidisciplinarios que ayudarán a definir la conducta para el manejo apropiado de esta grave situación clínica.

Palabras clave: sepsis, paciente crítico, infección intraabdominal, pronóstico, mortalidad.

Abreviaturas: UCI, unidad de cuidado intensivo.

WHEN TO OPERATE A SEPTIC CRITICALLY ILL PATIENT

Abstract

Regardless its origin, intra-abdominal infection is the second cause of death due to sepsis in critically ill patients and remains a challenge for the treating physician due to the many factors affecting the approach of a rational management. The increase of the resistance rate to conventional antimicrobial therapy of nosocomial organisms, different opinions on how to work out the dilemma of defining a medical or surgical treatment and the lack of valid clinical trials providing guidelines which change the disease's course, makes this problem a subject of constant discussion and discrepancy between intervening specialists. This review updates the concepts of various multidisciplinary groups which will help define the conduct for appropriate handling of this serious clinical condition.

Key words: sepsis, critically ill patient, intra-abdominal infection, prognosis, mortality rate.

Fecha recibido: diciembre 10 de 2010 - Fecha aceptado: mayo 27 de 2011

* Profesor Titular de Medicina Crítica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe Unidades de Cuidado Intensivo Hospital de San José, Infantil Universitario de San José y Clínica Fundadores. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III, Cirugía General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

*** Residente II año Cirugía General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

No podrá aplicarse con más contundencia el famoso aforismo del cirujano que describe en forma magistral el dilema: *la segunda decisión más difícil para un cirujano es cuándo operar un paciente, porque la decisión más difícil es cuándo reoperarlo.*

Desde comienzos del siglo pasado se ha centrado el manejo de la sepsis abdominal en la erradicación del foco, principio que sigue siendo vigente y que no ha sido el único que ha disminuido la mortalidad en estos casos, sino que desde el punto de vista técnico quirúrgico ha motivado la aparición de diferentes alternativas para un mejor manejo de estos pacientes. Durante las últimas tres décadas, el enfoque multidisciplinario e integral ha contribuido de manera importante a mejorar los resultados. Las técnicas de control de daños y la prevención de la tríada de la muerte (hipotermia, acidosis e hipoperfusión) como la laparostomía abdominal y el advenimiento de alternativas menos invasivas (drenajes percutáneos dirigidos por imágenes, sistemas de “vacum” permanente) han complementado el tratamiento.¹ Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la aparición de nuevos antibióticos y la introducción de novedosas tecnologías diagnósticas y de monitoría del paciente crítico, han generado cambios sustanciales en el abordaje, logrando una disminución significativa de la mortalidad de 90% cuando el manejo era solo médico, hasta 20% a 30% en la actualidad. Este trabajo pretende describir los conceptos actuales desde la visual de un grupo multidisciplinario de trabajo, que permita a los profesionales tener alguna claridad para el manejo apropiado de esta compleja patología.²

Aspectos históricos

A principios del siglo XX Alfred Blalock describió el choque como una entidad que reflejaba un déficit de volumen intravascular absoluto o relativo, dando inicio a los conceptos de soporte y resucitación hemodinámica.³ El doctor Samuel Gross veinte años antes definió el estado de choque como un severo desacople de la maquinaria de la vida. Desde esa época se ha identificado una estrecha relación entre la función hemodinámica y la oxigenación tisular. Los cambios hemodinámicos

relacionados con los estados de sepsis son la consecuencia final del mal pronóstico en estos casos.

El manejo quirúrgico de la infección se conoce desde la antigüedad. El drenaje de abscesos se describe en papiros y documentos egipcios, babilonios y romanos. Para el siglo XV, Amboise Paré propuso el manejo de heridas quirúrgicas infectadas y realizó drenaje de abscesos intracavitarios, pero solo a mediados del siglo XIX se aceptó esta conducta al identificar los gérmenes que causaban dichas patologías.³ Kishner fue quien introdujo los tres principios básicos del tratamiento quirúrgico de esta afección: eliminación del foco, extirpación del tejido necrótico y drenaje del material purulento, contribuyendo así a la comprensión de la fisiopatología y por supuesto también a un descenso importante en la morbilidad.²

Otro factor que ayudó a disminuir la mortalidad fue la introducción de los antibióticos. Fleming descubrió la actividad antibacteriana de la penicilina hacia 1920 y a principios del siglo XX se utilizó como parte de la terapia en la peritonitis.³ Después hacia la década del setenta aparecen nuevas moléculas más complejas, de mayor espectro, como las cefalosporinas y luego las quinolonas, los carbapenémicos y los blactámicos.²

Las pautas de tratamiento actual en sepsis grave y choque séptico resaltan conceptos reconocidos desde hace varias décadas como son el drenaje del foco séptico, inicio temprano de antibióticos, (en las primeras seis horas después de la identificación del foco séptico), toma de cultivos y reanimación por metas.⁴ Los criterios de seguimiento en la UCI con una patología abdominal de origen séptico, como la de todos los pacientes críticos, incluyen una valoración secuencial por sistemas que orientan el manejo momento a momento.

Las causas de inestabilidad son múltiples y la evidencia de una quirúrgica no siempre es clara ni evidente. El estado crítico denota muchas circunstancias que hacen perder la objetividad de la evaluación clínica y los estados de hipoperfusión, aún los causados por un foco séptico, son multifactoriales. La sensibilidad diagnóstica de las imágenes no permite, ni siquiera con la ayuda de la tomografía, apoyar un diagnóstico seguro. Todas estas

circunstancias son causa de la discrepancia y muchas veces la sospecha subjetiva de un foco séptico por la presencia de una hipoperfusión que persiste a pesar de una reanimación adecuada, constituyen el único argumento que soporta la indicación de una exploración quirúrgica.⁵

En un intento por dilucidar el problema, nuestro grupo de trabajo desarrolló un *score* o valoración de reintervención quirúrgica (IRQUI) originado en un análisis retrospectivo de 180 pacientes manejados durante dos años en las UCI del Hospital de San José y la Clínica Fundadores, buscando mediante un análisis de regresión logística los factores que contribuyeron al peor desenlace y a los que se les asignó un mayor puntaje. Estos fueron hiperdinamia persistente, taquicardia, demora de más de 48 horas en la decisión quirúrgica ante la sospecha de un foco séptico persistente, presencia en los cultivos de líquido peritoneal de gérmenes saprofitos, multirresistencia antibiótica y la disfunción multiorgánica.⁶ Este desacuerdo podría dirimirse a la luz de la medicina basada en la evidencia, pero no hay en la literatura actual ensayos que con claridad ayuden a resolver el problema de cuándo operar o reoperar un paciente.²

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar las pautas actuales que definan el momento apropiado para la reoperación abdominal en pacientes sépticos en estado crítico. Para tal efecto se analizaron las publicaciones más relevantes de las últimas dos décadas.

Marco teórico

Peritoneo: anatomía y fisiología

El peritoneo fue visto en la antigüedad como una estructura aislada sin una función determinada; sin embargo, en la actualidad se conoce como un órgano con múltiples funciones como la de lubricar los órganos intraabdominales, censar la presencia de virus y bacterias, la absorción de partículas y el control y la regulación inmunológica.⁷

La cavidad abdominal se encuentra cubierta por una membrana de tejido conjuntivo llamada peritoneo, que por su disposición puede ser visceral cuando envuelve los órganos contenidos en el abdomen o parietal cuando se encuentra tapizando la pared abdominal. Está compuesto por una matriz de fibras de colágeno donde se disponen células mesoteliales, adiposas, linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Su función primordial es el intercambio de agua, solutos y partículas de mayor tamaño, con una superficie de intercambio de cerca de un metro cuadrado, para una total de 1,72 m². La eliminación de la mayor parte de sustancias y partículas así como de microorganismos se realiza a nivel de las lagunas diafragmáticas, que son una serie de estomas localizadas en la región subdiafragmática que están asociadas con una red linfática y drenan en el conducto torácico a través de un mecanismo de bomba generado por la contracción y relajación del diafragma durante el proceso de la ventilación. De esta manera una partícula que se encuentre en la cavidad peritoneal pasará al conducto torácico en cerca de seis minutos y a la circulación sanguínea en doce minutos.²

Peritonitis

La peritonitis es un proceso inflamatorio difuso que compromete toda la cavidad. Hace referencia a un conjunto de circunstancias que ocurren luego de la contaminación del espacio intraperitoneal como resultado de otra patología. Puede clasificarse según su patogenia en primaria, secundaria o terciaria.^{2,8} La primaria aparece como resultado de la diseminación hematógena de una bacteria al espacio peritoneal desde un órgano remoto. La secundaria es la consecuencia de la contaminación del peritoneo por la colonización o la infección de un órgano intraabdominal, ya sea por la perforación de una víscera hueca, el drenaje de un absceso de un órgano sólido o el escape de fluido contaminado a través de una anastomosis o fístula. La causa más común de la secundaria bacteriana es la apendicitis perforada, pero no es una causa frecuente de peritonitis terciaria.⁸

La peritonitis terciaria es una inflamación infecciosa recurrente o persistente luego de una secundaria.⁸ Su severidad es mayor que la de las anteriores y por lo regular se diferencia por su persistencia y los tipos de

gérmenes que la perpetúan. La mayoría de las veces se origina en un foco no controlado u oculto.⁹ Según el último consenso de definiciones de infección en cuidado intensivo, la peritonitis terciaria es una infección intraabdominal que persiste o recurre después de más 48 horas del control quirúrgico de la fuente que en apariencia fue adecuada y exitosa.¹⁰ Se manifiesta como una respuesta inflamatoria prolongada o falla orgánica múltiple, con una mortalidad entre 30 y 65%. Dentro de la microflora asociada con esta patología se encuentran bacterias nosocomiales, oportunistas facultativas y hongos en su mayoría multirresistentes que requieren terapia antibiótica de amplio espectro.¹⁰

La gravedad de la enfermedad depende de varios factores como el origen, volumen y duración del inóculo, y la respuesta local y sistémica del paciente.¹¹ Son factores clave para la severidad de la infección en peritonitis secundaria⁸:

- El grado de contaminación bacteriana.
- La virulencia de la bacteria involucrada y los efectos sinérgicos asociados.
- La presencia de factores adyuvantes como contenido intestinal, sangre, bilis, bario, etc.
- La integridad de la respuesta del huésped tanto local como sistémica.
- El tratamiento adecuado.

La peritonitis primaria es una infección casi siempre monobacteriana. La secundaria se asocia con flora mixta y la presencia de anaerobios obligados. El concepto de infección bifásica hace referencia a la presencia de bacterias que se potencian en forma sinérgica, como es el caso de la *Escherichia coli* con un anaerobio facultativo, que sería responsable de la fase aguda de la peritonitis y el *Bacteroides fragilis*, con un anaerobio obligado, responsable de la formación tardía de abscesos.¹² Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan tanto microorganismos aerobios como anaerobios. Los multirresistentes suelen encontrarse en peritonitis terciaria y son un factor de falla del tratamiento.⁸

El contacto del peritoneo con un microorganismo genera un aumento en la filtración de líquido peritoneal, con producción de factores quimiotácticos que producen al principio una respuesta inflamatoria local. Este estímulo genera tres respuestas frente a la infección:²

- Eliminación mecánica del agente a través del drenaje linfático por las lagunas diafragmáticas, lo que causa un importante inóculo bacteriano a distancia que puede llevar a bacteremia, sepsis y choque.
- Liberación de líquido peritoneal rico en proteínas y macrófagos (exudado), causando un aumento en la presión oncótica en la cavidad que puede facilitar la formación de un tercer espacio.
- Liberación de catecolaminas, hormonas de la corteza suprarrenal, aldosterona y muchas otras que desencadenan la respuesta sistémica que acompaña a la enfermedad.

Una vez implantado un germen en la cavidad peritoneal se inicia la actividad celular local que junto con mecanismos de contención, como el desplazamiento del epiplón al área afectada, buscan controlar la infección. Cuando esto no se logra, ya sea por la pobre respuesta de las defensas del huésped o porque el inóculo sobrepasa la capacidad de las mismas, se desencadena una respuesta inflamatoria generalizada dando como resultado el patrón conocido como peritonitis, que en cuestión de minutos llevará a su vez a una respuesta inflamatoria sistémica por el paso de las bacterias a la sangre y a la vía linfática, lo más probable a través de las manchas lechosas de Ranvier.^{13,14}

La diseminación sistémica que se produce por los cambios en la permeabilidad de la membrana de la lámina propia y permite el paso tanto de bacterias como de endotoxinas, se ha denominado inflamación intravascular maligna, que es la entidad que perpetúa la lesión orgánica a distancia y empeora el pronóstico.¹⁵⁻¹⁷ Las células mesoteliales y sus interacciones con los macrófagos peritoneales juegan un papel esencial en la respuesta inicial a la infección durante el reclutamiento leucocitario y en la fase de resolución de la inflamación.

Al ingresar una bacteria a la cavidad y hacer contacto con el peritoneo visceral o parietal, las células mesoteliales

del mismo, pueden lesionarse o fagocitar la bacteria e iniciar la secreción de IL-8. Por otro lado, la presencia de bacterias y sus productos estimulan la producción de IL-2 y TNF alfa por parte de los macrófagos peritoneales, generando la producción de citoquinas y eicosanoides.⁷ Los macrófagos locales liberan un serie de citoquinas proinflamatorias dentro de las que se encuentran TNF, IL-1, IL-6, y IL-8, las cuales estimulan las propiedades bactericidas de los leucocitos y la fagocitosis. Además de generar un aumento en el reclutamiento de células fagocíticas, producen una elevación de la agregación leucocitaria en el endotelio con liberación de proteasas y metabolitos del ácido araquidónico, en especial por efecto del TNF-alfa y la interleucina 1.^{8,11,18,19} El control de la liberación de IL-6 ha demostrado disminución en la severidad de la lesión en algunos ensayos clínicos.⁸

La respuesta inflamatoria mediada por el complemento genera acúmulos de fibrina en el espacio peritoneal por el exudado fibrinoso que aparece, con el fin de generar el secuestro bacteriano que bloquea en forma parcial la absorción subdiafragmática del líquido peritoneal, llevando a acúmulo de líquido, bacterias, membranas fibrinosas y productos de degradación en la cavidad abdominal. La IL-8 es un potente estimulante de los neutrófilos, se libera en las primeras 24 horas del proceso inflamatorio y es por eso que el tipo celular predominante en ese momento son los neutrófilos. Después, se inicia la liberación de sustancias que atraen a los monocitos, convirtiéndolas en las más abundantes luego de las 24 horas.⁷ Existen algunos agentes que facilitan la infección intraabdominal como la presencia de sangre, bilis, secreciones gástrica y pancreática, y orina, quilo o cuerpos extraños en la cavidad.^{13,20-22}

Las colecciones intraabdominales por lo regular se encuentran cubiertas por una cápsula de colágeno que contiene además un anillo de leucocitos que mantiene aisladas a las bacterias, impidiendo la invasión al resto del organismo, lo cual se conoce como absceso. Sin embargo, el centro del absceso es un área inhabitable para los leucocitos ya que presenta un pH ácido, baja concentración de fluido con opsoninas, pobres niveles de oxígeno, tejido necrótico, enzimas proteolíticas y gran cantidad de bacterias que impiden el control de la infección por el sistema inmune.¹³

La respuesta inflamatoria peritoneal es perpetuada por la presencia de fibrina, tejido necrótico y bacterias, asociados con un constante influjo de leucocitos y la liberación de sustancias proinflamatorias. Después la infección puede curarse pero el proceso inflamatorio peritoneal persiste, lo cual es difícil de identificar en la clínica, haciendo imposible distinguir los pacientes que se beneficiarían con una cirugía por la persistencia del foco séptico, de los que solo continúan con el proceso inflamatorio peritoneal pero sin infección.⁷ El manejo de esta patología debe ser entusiasta, rápido y completo, pues la idea es evitar la formación de óxido nítrico por medio del sistema de la óxido nítrico sintetasa inducible, que produce disminución de la motilidad intestinal, además de lesión celular y endotelial debido al bloqueo del ciclo de Krebs.¹²

Definición de términos: infección

El concepto de infección instaurada fue descrito por Miles y Burke como el período decisivo (Londres, 1967) en el que el crecimiento bacteriano sobrepasa un volumen de 103 bacterias por cm³ de tejido o fluido corporal.¹³ La respuesta del sistema inmune en el individuo sano mantiene el crecimiento bacteriano por debajo de este umbral evitando así la infección. La caída del inóculo bacteriano se facilita por la presencia de complemento y anticuerpos, que causan un aumento de la permeabilidad endotelial a los polimorfonucleares, los cuales requieren del oxígeno para generar la respuesta contra las bacterias y en consecuencia se aumenta el flujo tisular de estos. Es por esto que la adecuada reanimación volumétrica restaurando la perfusión tisular ayuda al control de la fuente, así como el adecuado drenaje de las colecciones y el desbridamiento del tejido no viable.¹³

Infección intraabdominal

Este concepto engloba un conjunto de procesos infecciosos heterogéneos que comparten la localización anatómica entre el diafragma y la pelvis.¹⁰ Es la inflamación de cualquier órgano intraabdominal y se considera como no complicada mientras permanezca intramural. Este tipo de infecciones se encuentran en capacidad de progresar a una complicada cuando no son tratadas en forma oportuna y adecuada con la posterior repercusión sistémica.¹ Peritonitis e infección

intraabdominal no son sinónimos, pues la primera hace referencia a la inflamación del peritoneo por cualquier causa, mientras la segunda es la peritonitis secundaria a una inoculación bacteriana que trae como resultado la respuesta inflamatoria sistémica.¹² Algunos autores consideran que la peritonitis hace referencia desde un punto de vista local al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la infección intraabdominal es la forma local de una sepsis.^{1,11}

Las infecciones intraabdominales pueden clasificarse en localizadas o diseminadas. Las primeras son colecciones o abscesos cuya ubicación varía según el origen, pudiéndose encontrar en los espacios subfrénicos, subhepático, el fondo de saco, entre asas intestinales, el receso pélvico o en el parénquima de cualquier órgano sólido. Por otro lado, las diseminadas en general se presentan como peritonitis generalizada comprometiendo la mayoría de la cavidad peritoneal y son el resultado de falla en la respuesta inmune local o su ausencia.¹³ El término infección intraabdominal complicada hace referencia a la extensión al espacio peritoneal desde su sitio de origen, incluyendo peritonitis o la formación de abscesos, sin tener en cuenta la severidad del cuadro.^{1,10}

Múltiples factores se encuentran relacionados con la severidad de la infección, dentro de los cuales se encuentran la fuente anatómica y el grado de compromiso fisiológico secundario. El APACHE ha sido validado por la Sociedad de Infección Quirúrgica (*Surgical Infection Society*) como el mejor método de estratificación del riesgo de infección.¹²

La falla en los mecanismos de control de la infección está asociada con:⁷

1. Grandes acúmulos de exudado libre rico en proteínas en la cavidad peritoneal que impide la opsonización bacteriana por la disolución, disminuyendo la capacidad de los fagocitos para destruir las bacterias.
2. La presencia de sustancias adyuvantes de la infección (bilis, sangre, cuerpos extraños) que diluyen las citoquinas y las opsoninas. Además, la fibrina inhibe la migración fagocitaria e impide la fagocitosis de la *E. coli* por los neutrófilos.
3. Las sustancias adyuvantes se asocian con el aumento en la proliferación y virulencia bacterianas.
4. Sinergismo entre especies bacterianas.
5. La fibrina provee un ambiente seguro para las bacterias, donde pueden proliferar sin ser afectadas por los neutrófilos.

Sepsis, sepsis grave y choque séptico

La sepsis se define como las manifestaciones sistémicas asociadas con una infección (**Tabla 1**). Se considera grave si la anterior se acompaña de disfunción de un órgano o hipoperfusión tisular secundaria (**Tabla 2**). Se define choque séptico cuando a lo anterior se agrega una tensión arterial media menor a 70 mm/Hg o una presión arterial sistólica menor de 90 mm/Hg o una caída en la misma mayor de 40 mm/Hg.⁴

Factores de riesgo

La severidad de la infección intraabdominal se ha visto relacionada con ciertas circunstancias que serán enumeradas en la **Tabla 3**.

Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por un cuadro de dolor abdominal de inicio agudo o insidioso en el 100% de los pacientes, por lo regular asociado con náusea y anorexia. Al examen físico se encuentra un paciente de apariencia tóxica, con fiebre superior a 40°C o hipotermia, en posición antálgica que puede corresponder a la de tipo fetal o en decúbito supino con los miembros inferiores en flexión hacia el abdomen. En el paciente séptico se puede evidenciar estado hiperdinámico con un alto gasto cardíaco y resistencia vascular periférica disminuida, evidenciada a la palpación por el pulso saltón con amplitud variable según el estado del volumen circulante. Se puede identificar el compromiso temprano de la válvula pulmonar por la presencia de un soplo sistólico acompañado de *thrill*, de mayor intensidad auscultable en el área pulmonar y que es secundario a la presencia de una estenosis relativa de la válvula por hipertensión pulmonar aguda (complejo de

Tabla 1. Criterios diagnósticos para sepsis

Infección documentada o sospechada, más alguno de los siguientes:

Variables generales

- Fiebre (38°C) o hipotermia (36°C).
- Taquicardia > de 90/min.
- Taquipnea.
- Alteración del estado mental.
- Balance de fluidos muy positivo (20 cc/k/24 h en 24 horas).
- Hiperglicemia en ausencia de diabetes (glucosa plasmática) 140 mg/dL.

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (conteo de leucocitos mayor de 12.000 mcL-l).
- Leucopenia (conteo de leucocitos menor de 4.000 mcL-l).
- Presencia de formas inmaduras mayor de 10% en un hemograma normal.
- Proteína C reactiva plasmática 2 DE por encima del valor normal.
- Procalcitonina plasmática 2 DE por encima del valor normal.

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (TAM 70 mm/Hg, TAS 90 mm/Hg o disminución superior a 40 mm/Hg).

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia (PaO₂/FIO₂ 300).
- Oliguria (gasto urinario 0.5cc/k/h por lo menos en 2 horas a pesar de una adecuada reanimación volumétrica).
- Aumento en valores de creatinina > a 0.5 mg/dL.
- Trastorno de la coagulación (INR > 1.5 o PTT > a 60 seg).
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales).
- Trombocitopenia (conteo de plaquetas 100,000 mcL-l).
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total 4 mg/dL)

Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia.
- Llenado capilar retardado o piel moteada.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para sepsis severa

Sepsis severa es la asociada con hipoperfusión tisular inducida o disfunción de un órgano dado por uno de los siguientes:

- Hipotensión inducida por sepsis.
- Lactato aumentado.
- Oliguria a pesar de una reanimación volumétrica adecuada.
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FIO₂ menor de 200 en presencia de neumonía como fuente de infección.
- Creatinina > de 2 mg/dL.
- Bilirrubina > de 2 mg/dL.
- Trombocitopenia.
- Coagulopatía.

Adaptado de: Dellinger R, Levy M, Carlet J. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Crit Care Med 2008 (1-33).

Tabla 3. Factores predictores de falla en el control de la fuente de infección intraabdominal

- Retraso en la intervención inicial (> 24 horas).
- Enfermedad severa (APACHE II > 15).
- Edad avanzada.
- Comorbilidades y grado de disfunción orgánica asociada.
- Bajos niveles de albúmina.
- Pobre estado nutricional.
- Grado de compromiso peritoneal o peritonitis generalizada.
- Incapacidad de realizar un adecuado drenaje y desbridamiento del foco infeccioso.
- Presencia de malignidad.

Adaptado de: Dellinger R, Levy M, Carlet J. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Crit Care Med 2008 (1-33).

Adaptado de: Solomkin JS, Mazuski JE. Intra-abdominal Sepsis: Newer Interventional and Antimicrobial Therapies. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 593-608.

la pulmonar de Chavez).^{15,23-26} El examen abdominal evidencia dolor abdominal difuso, pero con un punto de máximo dolor que por lo regular corresponde a la localización anatómica de la lesión inicial.⁷

Los pacientes críticos que presentan una infección severa intraabdominal son difíciles de valorar ya que por lo general están en estado de choque, se encuentran con alteración del estado de conciencia o con ventilación mecánica asociada. Casi siempre el examen físico es inespecífico y antes de decidir una laparotomía hay obligación de descartar otras fuentes de infección como sinusitis, absceso perianal, úlceras infectadas, flebitis o infección de vías aéreas. Si la evaluación inicial sugiere un foco abdominal debe realizarse un abordaje sistemático priorizando los recursos a favor del paciente y en contra del tiempo, de forma tal que se enfatizará en las ayudas diagnósticas más relevantes y que no pongan en riesgo la vida del paciente, como transportarlo a una TAC con altos parámetros de ventilación mecánica o inestabilidad hemodinámica. En estos casos se llevará a laparotomía diagnóstica, con el fin de confirmar la sospecha de infección intraabdominal y la búsqueda subsecuente de la causa.^{7,27,28}

Manejo médico

Siempre deben descartarse causas no quirúrgicas de dolor abdominal. Se inicia el protocolo de reanimación en el momento mismo del diagnóstico, en especial si se encuentra en choque séptico, teniendo como metas las siguientes:

- Presión venosa central entre 8 y 12 mm/Hg (recomendación 1C).
- Presión arterial media mayor de 65 mm/Hg (recomendación 1C).
- Gasto urinario mayor o igual a 0,5 cc/k/h.
- Saturación venosa central mayor de 70%.

El primer paso es la resucitación volumétrica con cristaloides ya que todos presentan algún grado de hipovolemia, iniciando con la infusión de dos litros de solución cristalinoide a través de dos accesos venosos periféricos de calibre amplio, en quienes que no presenten

signos de falla renal o cardíaca. Durante este paso deberá instaurarse el monitoreo de signos vitales, incluyendo el examen del estado mental y el gasto urinario con el fin de vigilar la perfusión distal. Para los casos severos de pacientes en la UCI se recomienda la resucitación volumétrica cuidadosa dirigida por monitoreo hemodinámico con medición del gasto cardíaco continuo. Cerca del 50% no responde a una carga de volumen aumentando el gasto cardíaco y por lo tanto habrá que modificar la conducta terapéutica para evitar la sobrecarga y el empeoramiento del compromiso pulmonar.²⁹⁻³² En los casos críticos con múltiples comorbilidades y en ancianos se debe considerar monitorización invasiva, como es la cateterización venosa central y la línea arterial.^{7,33}

Las principales recomendaciones del *Surviving Sepsis Campaign 2008* son:⁴

- Uso de cristaloides o coloides en la resucitación (recomendación 1B).
- La infusión de cristaloides debe ser de 1.000 ml en 30 minutos o 300 a 500 ml de coloides en el mismo tiempo (recomendación 1D).
- La dopamina y la noradrenalina son los vasopresores de elección y se deberán administrar por un acceso venoso central (recomendación 1C).
- No usar dosis bajas de dopamina para protección renal (recomendación 1A).
- Instaurar monitoreo invasivo cuando se requiere manejo vasopresor (recomendación 1D).
- Aplicar dobutamina ante disfunción miocárdica dada por elevadas presiones de llenado y bajo gasto cardíaco (recomendación 1C).
- Considerar el empleo de hidrocortisona cuando no respondan a resucitación volumétrica y vasopresores (recomendación 2C) a dosis menores a 300 mg por día (recomendación 1A).
- No recurrir a corticoides en sepsis sin estado de choque (recomendación 1D).

Manejo nutricional

Cuando hay infección intraabdominal, en especial en los pacientes en choque secundario, se presenta una

respuesta metabólica que puede dividirse en dos fases: la catabólica (fase “ebb” del choque) caracterizada por un gasto energético normal o disminuido, hipoglicemia y disminución de la perfusión tisular, y la anabólica (fase “flow” del choque) caracterizada por hipermetabolismo, balance negativo de nitrogenados e hiperglicemia. Hoy día se reconoce que las dos fases se superponen. La fiebre secundaria a la presencia de IL-1 genera un aumento en la tasa metabólica. La respuesta hormonal al estrés está dada por liberación de cortisol, ACTH, catecolaminas, hormona de crecimiento, glucagón y arginina-vasopresina. Estos cambios sumados a los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias generan una alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Los bajos niveles de glutamina se asocian con un peor pronóstico, debido al aumento de la traslocación bacteriana y el síndrome de disfunción multiorgánica, pues este aminoácido es una fuente esencial de energía para el intestino, los linfocitos y los fibroblastos y además juega un papel importante en la restauración del sistema inmune y la barrera mucosa a nivel gastrointestinal. Por esta razón es importante la administración por vía enteral de glutamina, que es superior a la endovenosa.^{7,34,35} A pesar de la controversia, recomendamos la nutrición enteral temprana pues nuestra experiencia ha demostrado una disminución en la mortalidad, las complicaciones y el costo.^{36,37}

Antibioticoterapia

Debe iniciarse durante la primera hora del diagnóstico de sepsis severa (recomendación 1D) y choque séptico (recomendación 1B). Se comienza como manejo empírico con uno o dos antibióticos que cubran la flora sospechosa y tengan buena penetrancia a la fuente de infección (recomendación 1B). La duración del esquema terapéutico debe ser de siete a diez días y solo se prolongará en caso de respuesta clínica lenta, que haya un inadecuado control de la fuente de infección o inmunosupresión incluida neutropenia (recomendación 1D). En caso de evidenciar una causa no infecciosa se suspenderá de inmediato el antibiótico con el fin de disminuir el riesgo de una infección posterior por un germen resistente al manejo iniciado.⁴ Los regímenes recomendados por IDSA y SIS se ven en la **Tabla 4**.

En nuestra experiencia el uso de antibióticos de amplio espectro para el cubrimiento de Gram positivos y negativos tipo carbapenémicos o piperacilina tazobactam son la preferencia. El seguimiento de la terapia mediante reportes del cultivo de líquido peritoneal de los lavados de la cavidad a repetición puede ser un arma de doble filo, pues la presencia de gérmenes no siempre significa falla terapéutica. Además, la penetrancia antibiótica y las propiedades farmacodinámicas son erráticas en estos casos y las concentraciones terapéuticas bactericidas pueden variar con mucha frecuencia.³⁸⁻⁴⁰

Manejo quirúrgico: principios

La cirugía es el pilar fundamental del manejo en la sepsis de origen abdominal, ya que si falla todo el soporte no quirúrgico será insuficiente y el paciente fallece.¹ El manejo quirúrgico de la peritonitis sigue cuatro principios:

1. Control de la fuente: ocluir la fuga del material infeccioso.
2. Drenaje: evacuar bacterias, pus y detritos.
3. Descompresión: manejo del síndrome de hipertensión abdominal.
4. Control de calidad: control del reparo y del drenaje.

El esquema estándar o inicial comprende el primero y segundo principios. El tercero y cuarto son posibles solo utilizando técnicas quirúrgicas específicas como la laparotomía STAR (*staged abdominal repair*), la laparotomía a demanda o la planeada. Conocer y entender en qué se basan y de qué se compone cada uno de los principios, brinda las herramientas para lograr un mejor desenlace clínico.

Principio 1: Control de la fuente, ocluir la fuente de infección

Cualquier peritonitis supurativa resulta de un foco en el cual hay fuga de material infeccioso hacia la cavidad abdominal que después se extenderá a otros órganos intraabdominales. Por lo regular el foco está en una víscera hueca que contiene bacterias como parte de su flora normal y se procederá a suturar, resecar o

Tabla 4. Regímenes antimicrobianos recomendados por IDSA y SIS

IDSA (Infectious Diseases Society of America)	SIS (Surgical Infection Society)
<i>Infección leve a moderada</i>	<i>Paciente de bajo riesgo</i>
Régimen de un solo agente:	
• Ampicilina-sulbactam • Ticarcilina-clavulanato • Ertapenem	• Cefotetan • Cefoxitina • Ertapenem • Meropenem • Ampicilina-sulbactam • Imipenem-cilastatina • Piperacilina-tazobactam • Ticarcilina-clavulanato
Régimen combinado:	
• Cefazolina o cefuroxima + metronidazol • Fluoroquinolona + metronidazol	• Ciprofloxacina + metronidazol • Aminoglucósidos + antianaerobio • Aztreonam + clindamicina • Cefuroxima + metronidazol • Cefalosporina de 3ª y 4ª generación + antianaerobio
<i>Infecciones muy severas</i>	<i>Pacientes de alto riesgo</i>
Régimen de un solo agente:	
• Meropenem • Imipenem-cilastatina • Piperacilina-tazobactam	• Meropenem • Imipenem-cilastatina • Piperacilina-tazobactam
Régimen combinado:	
• Ciprofloxacina + metronidazol • Aztreonam + metronidazol • Cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime, cefepime + metronidazol	• Ciprofloxacina + metronidazol • Aminoglucósidos + antianaerobio • Aztreonam + clindamicina • Cefalosporina de 3ª y 4ª generación + antianaerobio.

Adaptado de: Solomkin JS, et al. Intra-abdominal Sepsis: Newer Interventional and Antimicrobial Therapies Clin Infect Dis. 2003;37:997-1005; Mazuski JE, et al. for the Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary Surg Infect (Larchmt). 2002;3:161-173.

exteriorizar. La forma de reparar la lesión varía con la enfermedad, la localización anatómica (por ejemplo, las duodenales no pueden ser exteriorizadas), el grado de inflamación local y la respuesta generalizada, así como el estado previo del paciente, sus comorbilidades y reservas funcionales. A pesar de la tendencia actual de la anastomosis primaria en la víscera hueca, por la gran morbilidad de los abocamientos en los casos más complejos donde el compromiso inflamatorio amenaza una inapropiada cicatrización o un pobre desarrollo de la fuerza tensil, se recomienda exteriorizar, pues el drenaje así sea escaso hacia el interior de la cavidad, será fuente de perpetuación de la enfermedad. Es menos común la acumulación patológica de bacterias en órganos o espacios que son estériles (abscesos o empiemas) que

pueden perforarse y causar peritonitis, como por ejemplo el tracto biliar o urinario. Todo absceso o empiema debe drenarse o removerse mediante cirugía, pues la terapia antibiótica sola no es igual de efectiva.

Principio 2: Drenaje, evacuar el pus y sustancias adyuvantes de la infección

El fluido infeccioso peritoneal (pus, fibrina, tejido necrótico, bacterias, factores de crecimiento) debe evacuarse de la cavidad abdominal y puede ser seroso, fibrinoso, bilioso, purulento o fecaloide. Aunque es un procedimiento muy conocido y utilizado, es importante recordar que el desbridamiento no debe ser tan radical,

ya que esto lleva a altas tasas de complicaciones como son la formación de fístulas y sangrado de difícil control.² Se harán irrigaciones con técnicas adecuadas y drenaje total de la cavidad, secando con cuidado para no alterar la defensa local del huésped.^{1,3} No se recomienda el uso de antisépticos locales por la toxicidad para el peritoneo. Los antibióticos locales son inoficiosos porque la concentración efectiva bactericida no se sostiene el tiempo suficiente después del lavado abdominal para lograr el control de la infección y por lo tanto son generadores de resistencia bacteriana.^{1,4}

Principio 3: Descomprimir, manejo del síndrome de hipertensión intraabdominal

El peritoneo y su tejido conectivo pueden llegar a absorber hasta más de diez litros de líquido inflamatorio que se produzca en la cavidad abdominal. Recordemos que el aumento de producción de óxido nítrico genera un íleo que contribuye al incremento de la presión intraabdominal, la cual compromete la función cardiovascular, pulmonar, renal y hepática. Con frecuencia hay alteración del retorno venoso e hipoperfusión en el flujo esplácnico y la pared abdominal que compromete la oxigenación de los tejidos locales. Es por esta razón que en la cirugía inicial no se debe tratar de cerrar la aponeurosis a tensión pues complica el problema. Este síndrome compartimental abdominal debe manejarse con técnicas en que se deje el abdomen abierto o mediante laparotomía STAR.⁴¹⁻⁴³

Principio 4: Control de calidad, control del reparo y del drenaje

La cirugía inicial a veces no es suficiente para verificar la integridad de las anastomosis realizadas, la viabilidad de un segmento intestinal o persistencia de la peritonitis. Estas complicaciones deben ser seguidas y manejadas en algunas ocasiones por largos períodos. Es mejor hacer una reexploración planeada cuando los problemas o complicaciones posoperatorios son esperados. Esto significa que la cavidad abdominal necesita ser reintervenida a las 24 horas, pues el crecimiento bacteriano después del lavado abdominal es rápido y se sabe que el número de bacterias será el mismo que 24 horas antes del lavado quirúrgico inicial.⁷

Definiciones

A continuación se aclararán algunas definiciones importantes de los procedimientos más utilizados en el manejo quirúrgico de la peritonitis secundaria con el fin de unificar conceptos y establecer un algoritmo de manejo.

Cirugía inicial o índice

El manejo quirúrgico de la infección intraabdominal debe basarse en los principios establecidos durante las dos primeras décadas del siglo XX. El doctor Kirschner y colaboradores en 1926 definieron la estrategia terapéutica de manejo de infecciones abdominales con tres postulados: control de la fuente de referencia en la cirugía inicial, manejo antibiótico temprano y soporte médico de la disfunción orgánica secundaria.⁶ Esto constituyó el estandar quirúrgico para el manejo inicial de los pacientes con infecciones intraabdominales durante las primeras décadas del siglo XX y redujo en forma significativa la mortalidad en más del 90%, comparado con el tratamiento no quirúrgico en cerca de un 40% de los casos.^{1,4}

Laparotomía a demanda

Comprende el manejo tradicional de múltiples exploraciones de la cavidad abdominal luego del procedimiento quirúrgico, en el cual el cirujano decide cuándo reintervenir el abdomen basado en hallazgos clínicos y paraclínicos del estado de la infección.

Relaparotomía planeada

Consiste en decidir en la cirugía inicial cuando reexplorar al paciente de acuerdo con los hallazgos encontrados; en general se contempla dentro de los tres primeros días, independiente de la evolución del paciente en su posoperatorio inmediato. La decisión de reintervenir al paciente forma parte del plan inicial de manejo. Desde el punto de vista histórico, fue la isquemia mesentérica la primera patología quirúrgica en que se planteó lo que entonces se llamó una “segunda mirada” de manera planeada. Penninckx y colaboradores fueron los primeros en reportar la relaparotomía planeada en el contexto de infecciones intraabdominales.⁹ La razón para realizarla

es lograr un control definitivo de la fuente cuando no se logró en la cirugía inicial y así realizar un nuevo lavado peritoneal con el fin de disminuir la respuesta inflamatoria sistémica y la falla multiorgánica que ocasionan los restos infecciosos dentro de la cavidad.

Indicaciones de una relaparotomía planeada

Las indicaciones para asumir la conducta de una relaparotomía planeada están mal definidas y en su mayoría basadas en experiencia clínica no sistemática. Estos son algunos de los argumentos más utilizados en la literatura:

- Falla en obtener un adecuado control de la fuente durante la cirugía índice. Esta es la más aceptada de las indicaciones. Ejemplos claros son la necrosis pancreática infectada o una fístula intestinal que no fue reparada en forma apropiada o exteriorizada.
- Necesidad de desbridar o drenar procesos infectados recurrentes mal localizados y de difícil acceso, como son en el retroperitoneo, la fascitis o una perforación de colon o duodeno.
- La peritonitis fecal es una indicación relativa,^{10,11} bajo la presunción de que la contaminación fecal masiva requerirá más de un procedimiento para lograr una adecuada limpieza de la cavidad.
- Inestabilidad del paciente durante la cirugía inicial que en ocasiones obliga a hacer un procedimiento abreviado tipo control de daños, con una subsecuente relaparotomía programada para finalizar el control de la fuente de infección y la limpieza de la cavidad. En caso que se haya dejado “empaquetado” al paciente, retirar las compresas implica un nuevo procedimiento.¹²
- El doctor Wittman y colaboradores¹³ proponen una política aún más agresiva combinando la relaparotomía planeada con una nueva técnica llamada laparotomía STAR (*staged abdominal repair*) a la cual nos referiremos más adelante, como una mejor opción para vigilar una anastomosis en el

caso de que hubiese estado indicada una colostomía. Esta última es la más discutida.⁴

Laparostomía o abdomen abierto

El término laparostomía, que implica dejar el abdomen abierto, fue acuñado por el doctor Fagniez de Paris.²⁰ El doctor Pujol fue el primero en sugerir que el abdomen con infección severa debía ser tratado abierto como si fuera un gran absceso dentro la cavidad.²¹ El concepto de que la peritonitis y su manejo quirúrgico inicial resultaban en un incremento de la presión intraabdominal fue siendo aceptado en forma paulatina y aplicado a lo largo del siglo XX; sin embargo, los beneficios de la prevención y manejo de la hipertensión abdominal con el uso de la laparostomía fueron establecidos y aceptados hace poco.²⁰ El uso de la laparostomía no elimina la necesidad de reexplorar el abdomen, pero la facilita. Si el abdomen va a ser revaluado en 48 horas ¿para qué cerrarlo todo?

Indicaciones de laparostomía

En la actualidad, está indicada cuando el abdomen no puede cerrarse o existe alto riesgo de desarrollo de hipertensión abdominal.

¿Cuándo el abdomen no puede ser cerrado?

- Luego de pérdidas tisulares mayores de la pared abdominal, secundarias a trauma o desbridamientos extensos en fascitis necrotizante (pérdida del domicilio).
- Gran edema de asas o del espacio retroperitoneal después de un trauma mayor, por resucitación con fluidos o cirugía mayor (ruptura de aneurisma de aorta abdominal).
- Cuando existe aponeurosis de mala calidad debido a múltiples laparotomías previas.

¿Cuándo el abdomen no debe ser cerrado?

- Cuando se toma la decisión en la cirugía inicial de reexplorar en las siguientes 72 horas.

- Cuando el cierre de la pared abdominal es solo posible en condiciones de extrema tensión, comprometiendo la aponeurosis y desencadenando hipertensión abdominal o síndrome compartimental abdominal.^{44,46}

Laparotomía STAR (staged abdominal repair)

Se define como una serie de laparotomías realizadas cada 24 a 48 horas hasta lograr la limpieza de la cavidad peritoneal.⁴⁷ haciéndolo con sumo cuidado pues las asas intestinales y la superficie peritoneal están edematosas, friables, y con tendencia a sangrar. Lo ideal es que el cirujano realice la laparotomía inicial sea el mismo que reintervenga o al menos que esté presente.

Lavado peritoneal.

¿Cómo debe hacerse una relaparotomía o un lavado peritoneal?

El objetivo de la relaparotomía programada o a demanda, es decir los lavados peritoneales que se realicen posteriores a la cirugía inicial, es el de drenar todas las colecciones infectadas y controlar las fuentes persistentes de contaminación dentro de la cavidad abdominal. Estos lavados quirúrgicos y su manera de hacerlos son muy individualizados y la decisión sobre la extensión de la exploración es crucial porque cuanto más amplia es, representa mayor peligro para las estructuras adyacentes. Los estudios no muestran resultados estadísticos significativos en cuanto a mortalidad con una u otra técnica, pero sí hay una gran diferencia en los costos a favor de la laparotomía a demanda que se hace de acuerdo con la evaluación y análisis clínico de estos pacientes. Esta es la técnica que más usamos en nuestro grupo y la que recomendamos.^{32,44}

Tiempo de la intervención

Existe consenso universal y gran evidencia empírica de la importancia del tiempo en el manejo de la sepsis. Se sabe también que la demora en remover fuentes de contaminación aumenta la carga bacteriana, el índice de complicaciones y la mortalidad.^{6,48} Sin embargo, la velocidad de crecimiento, el inóculo bacteriano y su tasa de crecimiento o virulencia son factores que hasta ahora

no se han podido predecir con claridad. Con base en esto se utilizan entonces desenlaces intermedios clínicos claros como son la severidad de los síntomas, la velocidad del deterioro clínico, el grado de disfunción orgánica y la severidad de la respuesta inflamatoria como marcadores para la toma de decisiones. Sin embargo, en el afán del control de la infección surgen otras complicaciones como son el trauma adicional por la exploración a ciegas no planeada. Este balance no permite hacer recomendaciones específicas en cuanto al tiempo entre intervenciones y hay que tomar decisiones en forma individual.²²

Discusión

La peritonitis secundaria es relevante por su alta mortalidad (20-60%), estancia hospitalaria prologada y frecuente morbilidad, debido al desarrollo de sepsis y falla orgánica múltiple.²³ La peritonitis secundaria corresponde a cerca de 9.3/1.000 de las admisiones a urgencias en los Estados Unidos.⁴⁸ Además, un número importante de pacientes (12-16%) que son llevados a cirugía electiva desarrollan peritonitis en el posoperatorio.^{19,20} La utilización de los recursos de atención en salud en el manejo de los pacientes con peritonitis secundaria es extensa, requiriendo cirugía para eliminar el foco de la infección y atención multidisciplinaria en la UCI. Después de la laparotomía inicial, puede ser necesaria una reintervención para eliminar la peritonitis persistente o el foco. Existen dos estrategias con respecto a las relaparotomías: cuando la condición del paciente lo exige ("a demanda") y la reintervención programada. El objetivo de la primera es llevar a cabo la reoperación solo en quienes es probable que se beneficien de esta cirugía, como aquellos con deterioro clínico o que persisten sin mejoría a pesar del tratamiento y el manejo adecuados. En la estrategia programada se realiza una relaparotomía cada 36 a 48 horas para la revisión, drenaje y lavado peritoneal de la cavidad abdominal hasta que los resultados son negativos para la peritonitis en curso. En ocasiones facilita la detección temprana de peritonitis persistente o descubre nuevos focos infecciosos, pero alberga el riesgo potencial de reexploraciones innecesarias en pacientes críticos, mientras que la relaparotomía a demanda puede llevar a un retraso en potencia perjudicial para la detección de infecciones en curso.⁴⁹

Los puntos cardinales del tratamiento quirúrgico de las infecciones intraabdominales son:

1. Eliminar la fuente de contaminación.
2. Reducir el inóculo bacteriano.
3. Prevenir el desarrollo de sepsis persistente.

No es claro, a luz de la presente revisión, cuál es la técnica ideal para manejar estos enfermos. Lo que sí parece fundamental es mantener los principios de manejo integral descritos desde comienzos del siglo pasado. Nunca será suficiente enfatizar sobre la reanimación temprana, el control adecuado y oportuno de la fuente y el uso racional de antibióticos como las estrategias fundamentales para el manejo de estos enfermos.^{13,46,50}

Conclusiones

El principal punto de controversia en el manejo actual de los pacientes críticos con sepsis abdominal se encuentra en el uso de dos aproximaciones de relaparotomía: a demanda y programada. La evidencia acumulada hasta ahora es la siguiente:

1. No existen ensayos clínicos aleatorios de comparación de las dos aproximaciones.
2. Se conocen dos metanálisis de estudios observacionales analíticos de baja calidad, muchos retrospectivos en su recolección con gran heterogeneidad entre ellos. Estos son los hallazgos:
 - Los estudios iniciales reportaron mejores resultados con el uso de laparotomías con pobre calidad de ejecución y poca precisión en los resultados.
 - Estudios más recientes y en general con calidad en su ejecución y recolección, muestran mejores resultados con el uso de la técnica a demanda. Ante estos hallazgos concluimos que no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación definitiva. La evidencia apunta más a hacer intervenciones a demanda.

Referencias

1. Solomkin JS, Mazuski JE. Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies. *Infect Dis Clin N Am.* 2009; 23 (3): 593-608.
2. Ordoñez C, Puyana J. Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin N Am.* 2006 Dec; 86 (6): 1323-49.
3. Schein M, Marshall J. Source control for surgical infections. *World J. Surg.* 2004; 28, 638-45.
4. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, Yowler C. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt).* 2002; 3 (3): 161-73.
5. Penkoske P, Buchman TG. The relationship between the surgeon and the intensivist in the surgical intensive care unit. *Surg Clin N Am.* 2006 Dec; 86 (6): 1351-57.
6. Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg.* 2006 Sep; 203(3): 390-6.
7. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005 Jul; 33(7): 1538-48.
8. Tellado JM, Christou NV, editors. Intra-abdominal infections. Madrid, Spain: Harcourt; 2000.
9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan; 36(1): 296-327.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(8): 997-1005.
11. Malangoni MA. Current concepts in peritonitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003 Aug; 5(4): 295-301.
12. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul; 13(7): 1358-67.
13. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996 Jul; 224(1): 10-18.
14. Deitch EA. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2001 Apr; 7(2): 92-8.
15. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple system organ failure host defense homeostasis. *Crit Care Clin.* 1989 Apr; 5(2): 199-220.
16. Lamm B, Mahler CW, van Ruler O, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Clinical predictors of ongoing infection in secondary peritonitis: systematic review. *World J Surg.* 2006 Dec; 30(12): 2170-81.
17. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M, Sautner T, Jakesz R, Fugger R. The surgical concepts of planned and on-demand reoperation in the treatment of diffuse intra-abdominal infection. *Acta Chir Austriaca.* 2000; 32 (4): 167-70.
18. Wittmann DH. Intra-abdominal infections. Introduction. *World J Surg.* 1990 Mar-Apr; 14(2): 145-7.
19. Schein M. Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: prospective experience in 52 cases. *World J Surg.* 1991 Jul-Aug; 15(4): 537-45.
20. Wittmann DH. Staged abdominal repair: development and current practice of an advanced operative technique for diffuse suppurative peritonitis. *Acta Chir Austriaca.* 2000; 32(4): 171-78.
21. Wittmann DH. The colon. In: Schein M, Marshall JC, editors. Source control, a guide to the management surgical infections. New York: Springer - Verlag; 2003. p. 103-108.

22. Gómez M. Manejo del trauma abdominal en tópicos en cuidado intensivo. Trabajo presentado en el primer Consenso Nacional en Cuidado Intensivo; 1999 mayo 16; Cartagena de Indias, Colombia. p 136.
23. Gómez M, Cruz L, Villabón M. Hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental. En: González MA. Fundamentos de medicina : paciente en estado crítico. 3a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003. p. 180.
24. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA*. 2007 Aug 22; 298(8):865-72.
25. Padilla T, Fustinoni O. Síndromes clínicos en esquemas. 17ª ed. Buenos Aires : El Ateneo; 2000. p. 33.
26. Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg*. 1995 Jun;180(6):745-53.
27. Pujol JP. Moderate hypertension defined as sustained elevation of 21-35 mmHg. Paris: U.E.R.X Bichat; 1975.
28. Gómez M, Posada C, Cruz LE. Soporte nutricional en cuidado intensivo experiencia de 4 años. *Acta Colomb Cuid Int*. 2001; 4(2): 109.
29. Fry D. Antibiotic kinetics in febril multiple system trauma patients. In: Cunha BA, editor. *Infectious diseases in critical care medicine*. London: Informa Healthcare; 2010. p 521-35.
30. Gomez E. Trastornos en la homeostasis de los líquidos. En: Ordoñez CA, Ferrara R, Buitrago R. *Cuidado Intensivo y trauma*. Bogotá: Distribuna; 2009. p 201.
31. Hutchins RR, Gunning MP, Lucas DN, Allen-Mersh TG, Soni NC. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. *World J Surg*. 2004 Feb;28(2):137-41.
32. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg*. 2000 Jan;24(1):32-7.
33. Aydin C, Aytakin FO, Yenisey C, Kabay B, Erdem E, Kocbil G. The effect of different temporary abdominal closure techniques on fascial wound healing and postoperative adhesions in experimental secondary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jan; 393(1):67-73.
34. Kirshtein B, Roy-Shapira A, Lantsberg L, Mizrahi S. Use of the "Bogota bag" for temporary abdominal closure in patients with secondary peritonitis. *Am Surg*. 2007 Mar;73(3):249-52.
35. Schecter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg*. 2006 Sep;203(3):390-6.
36. Enciso Olivera CO, Guerra Urrego KA, Gómez Duque M, Meneses Góngora E. Costos de atención en UCI de un hospital universitario de Bogotá D. C. *Repert. Med. Cir*. 2006; 15(3): 133-42.
37. Schöffel U. Timing of intervention. In: Schein M, Marshall JC. *Source control: a guide to the management of surgical infections*. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 279-87.
38. Lamme B, Boermeester MA, Reitsma JB, Mahler CW, Obertop H, Gouma DJ. Meta-analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg*. 2002 Dec; 89(12):1516-24.
39. Agalar F, Eroglu E, Bulbul M, Agalar C, Tarhan OR, Sari M. Staged abdominal repair for treatment of moderate to severe secondary peritonitis. *World J Surg*. 2005 Feb; 29(2): 240-44.
40. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003; 4(4):355-62.
41. Van Goor H. Interventional management of abdominal sepsis: when and how. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;387(5-6):191-200.
42. Adkins AL, Robbins J, Villalba M, Bendick P, Shanley CJ. Open abdomen management of intra-abdominal sepsis. *Am Surg*. 2004 Feb;70(2):137-40.
43. Manejo de la peritonitis y la sepsis intraabdominal en cuidado intensivo. En: Ordoñez CA, Ferrara R, Buitrago R, editors. *Cuidado intensivo y trauma*. Bogotá: Distribuna; 2003. p. 667-84.
44. Rakic M, Popovic D, Rakic M, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intra-abdominal infections. *Croat Med J*. 2005;46(6):956-63.
45. Sihler KC, Nathens AB. Management of severe sepsis in the surgical patient. *Surg Clin North Am*. 2006 Dec;86(6):1457-81.
46. Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, et al. Surgical Infection Society Intra Abdominal Infection Study: prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg*. 1993;128(2):193-8.
47. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastro intestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg*. 1993; 218(2):111-9.
48. Borraez OA. Abdomen abierto. En: Quintero Hernández GA, Nieto JA, Lerma CH, editores. *Infección en cirugía*. Bogotá: Médica Panamericana; 2001. p. 230-37.
49. Ozgüç H, Yilmazlar T, Gürlülür E, Ozen Y, Korun N, Zorluoğlu A. Staged abdominal repair in the treatment of intraabdominal infection: analysis of 102 patients. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7(5):646-51.
50. Biswajit M. Staged abdominal repair (STAR) operation: how I did it. *Indian J Surg*. 2004; 66(3):182-4.

BIOTINA Y REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL (GÉNICA) Y EPIGENÉTICA EN LA ESPECIE HUMANA

Ananías García DDS*, Grégory Alfonso García MD**

Resumen

La biotina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que se conoce como una coenzima para carboxilasas en la especie humana. Es evidente que está ligada en forma covalente con distintos residuos de lisina en las histonas, afectando así la estructura cromatínica, muy estudiada mediante la regulación génica y la herencia no-mendeliana transgeneracional, denominada *epigenética*. Esta nueva ciencia estudia las modificaciones de ADN y de las proteínas unidas a él (sobre todo histonas), que alteran la estructura de la cromatina sin modificar la secuencia nucleotídica del ADN. El objetivo de esta revisión es presentar una breve actualización sobre la biotina desde el punto de vista de regulación genética y epigenética, los roles derivados en la patogénesis de ciertas enfermedades y el entendimiento de los potenciales usos farmacológicos futuros.

Palabras clave: biotina, carboxilasa, epigenética, histona, nutrición, transcripción.

BIOTIN AND TRANSCRIPTIONAL (GENETIC) AND EPIGENETIC REGULATION IN HUMANS

Abstract

Biotin is a water-soluble B-complex vitamin known as a coenzyme for carboxylases in humans. It is evident that it covalently attaches to various lysine residues in histones, thus affecting the chromatin structure which is widely studied by means of genetic regulation and non-Mendelian transgenerational inheritance termed *epigenetics*. This new science, studies the modifications of DNA binding proteins (mainly histones), which alter the chromatin structure without modifying the nucleotide sequence of DNA. The objective of this review is to present a short update on biotin from the genetic and epigenetic perspective; the derived roles played in the pathogenesis of certain diseases; and the understanding of potential future pharmacological uses.

Key words: biotin, carboxylase, epigenetic, histone proteins, nutrition, transcription.

Fecha recibido: marzo 28 de 2011 - Fecha aceptado: mayo 10 de 2011

* Docente, Unidad de Morfología, Facultades de Medicina y de Terapia, Rehabilitación y Desarrollo Humano. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Candidato a Maestría en Morfología. UNAL, Bogotá DC, Colombia.

** Experto en Genética, Bioquímica, y Biología Celular y Molecular Humana. Experto en Farmacología y Toxicología Humana. Coordinador y Experto, Cátedra de Historia de la Medicina, Socioantropología Médica y Cultura Médica. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria Unisánitas. Grupo de Medicina Translacional. Instituto de Investigación. Organización Sanitas Internacional. Catedrático Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Los hallazgos recientes acerca de la expresión genética han sido significativos y definitivos en la comprensión de la biología y la patobiología humana. Sin embargo, esto sigue siendo parcial con respecto al conocimiento de la expresión y la segregación (herederabilidad) genética. El descubrimiento de que la llamada herencia genética está más allá de lo que se conoce como ácido desoxirribonucleico (ADN) en sí, puesto que está relacionado con las proteínas estructurales y de regulación de este ácido, dilucidando así un poco más los misterios que se encierran en la dinámica de lo que se conceptúa como genotipo y fenotipo.

En la actualidad es contundente la existencia de un *código de la cromatina* y de la *remodelación de la cromatina*. Cabe recordar entonces que la cromatina es esa asociación dinámica entre ADN y proteínas de diversa funcionalidad. Este es el caso de histonas, protaminas, HMG (del inglés *high mobility group*), proteínas de la maquinaria de reparación, recombinación y transcripción, entre otras.¹

Hoy es claro que la regulación de la expresión génica se hace por la modificación postraduccional de esas proteínas asociadas. Esto implica que las proteínas luego de ser sintetizadas son modificadas por enzimas especializadas, agregando o quitando grupos radicales químicos, de lo que se encarga la *epigenética*, al variar la expresión de un gen o un genoma, al incidir en su nivel fenotípico, sin depender directamente del cambio de la secuencia del ADN, sino que se segrega en forma generacional tras la división celular.²

Dentro de tales modificaciones químicas epigenéticas se encuentran reacciones covalentes de metilación, fosforilación, ubiquitinización, poli ADP-ribosilación y biotinilación.^{3,4} Desde el punto de vista epigenético diversos nutrientes poseen capacidad moduladora sobre la expresión y segregación del ADN⁵, en especial los diferentes componentes del complejo vitamínico B.⁶ Es así como el estatus de metilación, poli ADP-ribosilación y biotinilación, dependen de vitaminas como el ácido fólico y la cianocobalamina⁷, la niacina⁸ y la biotina⁹ respectivamente. También se ha reconocido el papel de

otras vitaminas en regulación epigenética, como es sustentado con la vitamina D^{10,11} y los retinoides del complejo vitamínico A.¹²

Por todos los argumentos mencionados, es necesario brindar una aproximación al novedoso campo de la epigenética, con el fin de teorizar sobre su potencial efecto farmacéutico. A lo largo del texto nos referiremos a los genes, las proteínas, enzimas y enfermedades, mediante las nomenclaturas propuestas por OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)¹³ HUGO (*Human Genome Project*)¹⁴ e IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*).¹⁵

Biotina y su papel clásico: carboxilasas del metabolismo intermedio humano

La biotina (C₁₀H₁₆N₂O₃S₁), también denominada hace tiempo como coenzima R, vitamina B7, vitamina H y factor W, es una vitamina con estructura bicíclica, con química característica; uno de sus anillos es un grupo ureido y el otro es un tetrahidrothiofeno, que contiene una cadena lateral hidrocarbonada, tipo ácido valérico (**Figura 1**). Funciona como acarreador del dióxido de carbono en forma de bicarbonato, encontrado en todas las formas de vida del planeta y participando en reacciones de catálisis tipo carboxilación y transcarboxilación. La contraparte vitamínica, por ser un cofactor para decarboxilación (fuera de la transaminación) es la vitamina B6 (piridoxina).¹⁶⁻¹⁹

En la especie humana, al igual que en otros mamíferos, esta vitamina es un cofactor esencial, toda vez que su síntesis es por bacterias de la microbiota intestinal, de modo que como no es producida por el organismo, esta se obtiene a partir de suplencia exógena. Su papel es significativo en tanto que es estrictamente necesaria para la actividad de enzimas de tipo carboxil-transferasa, que hacen parte de las carboxilasas. Estas enzimas catalizan la incorporación de bicarbonato dentro de un blanco, en forma de un grupo carboxilo. El radical carboxilo en el inicio está unido en forma covalente al nitrógeno ureido opuesto a la cadena lateral de la biotina, para que después el grupo carboxilo sea transferido al sustrato. Se debe tener en cuenta que estas reacciones necesitan de

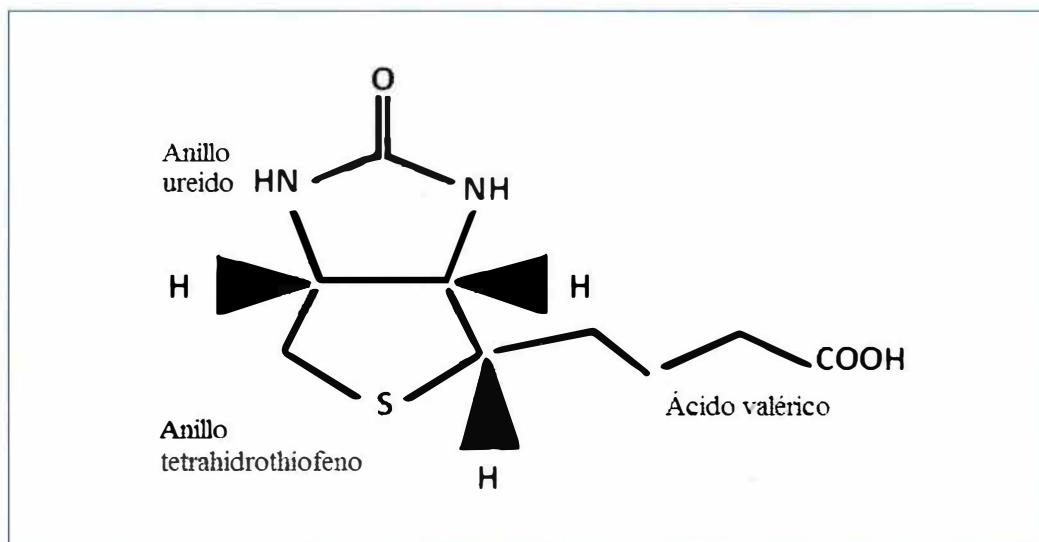


Figura 1. Estructura química de la biotina, que es una orgánica compleja, en la cual se evidencia la conjunción covalente de un anillo ureido, otro tetrahidrothiofeno y una cadena lateral de ácido isovalérico.

adenosín-tri-fosfato (ATP), el cual se hidroliza para formar el intermediario biotinoil-5' AMP (B-AMP).

Al presente, se conocen cinco carboxilasas humanas, dependientes de biotina:

- Propionil-CoA-Carboxilasa (PCCA).
- Piruvato-Carboxilasa (PCC).
- Metil-cronitil-CoA-Carboxilasa (MCCC): 2 isoenzimas: MCCC1 y MCCC2.
- Acetil-CoA-Carboxilasa 1 (o alfa, o citosólica) (ACACA1).
- Acetil-CoA-Carboxilasa 2 (o beta, o mitocondrial) (ACACA2).

Estas enzimas son de metabolismo intermedio, puesto que participan en la biosíntesis de ácidos grasos, la degradación de aminoácidos y la gluconeogénesis.²⁰⁻²² La avitaminosis-hipovitaminosis o las deficiencias genéticas de estas enzimas en la especie humana demuestran la importancia de la biotina, pues en ausencia, déficit o bajo rendimiento de estas, se generan alteraciones clínicas variables de gran importancia como desórdenes

neurológicos, retardo del crecimiento y anormalidades dermatológicas.²³

Las proteínas catalíticas son sintetizadas (síntesis proteica) como *apocarboxilasas*, las cuales maduran a través de biotinización hacia *holocarboxilasas* por una enzima universal denominada holocarboxilasa-sintetasa (HCS), que es condensante dependiente de ATP. En la literatura esta enzima también recibe el nombre de biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa.

La biotinización se efectúa sobre residuos de lisina (K), generando el aminoácido modificado biocitina (ε-N-biotinil-L-lisina), que es reversible; la enzima que revierte esta biotinización, catabolizando la biocitina hacia lisina y biotina tras la proteólisis, es la biotidinasas que posee en específico una actividad biotin-peptidil-hidrolasa-biotinidasa.¹⁶⁻²²

El transporte membranar de la biotina es mediado, dependiendo del tipo de células, por dos tipos de transportadores:

- SMVT (*sodium-dependent multivitamin transporter*) que corresponde en la nomenclatura HUGO a SLC5A6 [*solute carrier family 5A*

(*sodium-dependent vitamin transporter*) *member 6*], es el responsable a nivel intestinal de la absorción de la biotina libre, la reabsorción renal y el transporte a través de las membranas celulares en hígado y tejidos periféricos, excepto en las células sanguíneas.

- MCT1 (*monocarboxylate transporter 1*) que corresponde en la nomenclatura HUGO a SLC16A1 (*solute carrier family 16*), es el transportador predominante de biotina en las células sanguíneas.¹⁶⁻²²
- Se interroga también la función transportadora de SLC19A3 (*solute carrier family 19A-member 3*), un reconocido transportador de tiamina cuyo daño monogénico produce un cuadro nosológico denominado “enfermedad de ganglios basales que responde a biotina”. Una de las explicaciones que se

ha dado es que este transportador es dual, es decir que funciona tanto para tiamina como para biotina. Sin embargo, este argumento se ha puesto en duda mediante experimentación de modo que no se conoce con certeza el funcionamiento del transportador.²⁴ Véase en la **Tabla 1** la genética, la enzimología y las enfermedades asociadas con estas enzimas y los transportadores mencionados.

Regulación génica y biotina: un paradigma evolutivo

El conocimiento del papel de la biotina en regulación transcripcional se conoce con certeza desde hace algunos años, pues con excepción de los mamíferos y ciertas levaduras, todos los demás organismos vivientes la

Tabla 1. Proteínas, localización cromosómica, enzimología y enfermedades monogénicas asociadas con biotina

Proteína (incluye otras denominaciones) (15)	Localización cromosómica del gen codificante	Código MIM (13)	Clasificación enzimática (14)	Enfermedad monogénica ligada	Código MIM de enfermedad ligada (13)
Biotinidasa	3p25	MIM609019	EC 3.5.1.12	Deficiencia múltiple de carboxilasas de ocurrencia juvenil o presentación tardía	MIM253260
Holocarboxilasa-sintetasa, biotina-proteína-ligasa/biotina-holoenzima-sintetasa	21q22.1	MIM609018	EC 6.3.4.10	Deficiencia múltiple de carboxilasas de ocurrencia neonatal o presentación temprana	MIM253270
SLC5A6 <i>solute carrier family 5A (sodium-dependent vitamin transporter member 6)</i> , SMVT (<i>sodium-dependent multivitamin transporter</i>)	2p23	MIM604024	-	Aún no asociación	MIM245340
SLC16A1 (<i>solute carrier family 16</i>), MCT1 (<i>monocarboxylate transporter 1</i>)	1p13.2-p12	MIM 600682	-	Defecto en el transportador eritrocitario de lactato	MIM610021
			-	Hipoglicemia hiperglicémica inducida por ejercicio físico, de patrón autosómico dominante	MIM607483
SLC19A3 (<i>solute carrier family 19A member 3</i>)	2q36.3	MIM 606152	-	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina	

sintetizan. Este hecho permitió que desde el punto de vista evolutivo se generaran por presión selectiva positiva, sistemas genéticos y bioquímicos para sensar y transportar esta vitamina de acuerdo con las necesidades.²⁵

Ya en los años sesenta y setenta del siglo XX, trabajos pioneros en bacterias (*E. coli*) del grupo de Allan Campbell en *Department of Biology, University of Rochester*, determinaron la existencia de un *cluster* (agrupamiento) de genes (Operón de clase Regulon, *Bio*), que codificaban un sistema enzimático y de transportadores regulados tanto por la privación como por el exceso de la biotina (**Figura 2**). Este fue el primer paso para el reconocimiento de un sensor de biotina que impactaba el perfil transcripcional de las células.²⁶⁻³⁰ Hoy existe claridad que este regulón es universal a arqueobacterias, eubacterias y hay un exquisito conocimiento de cómo varía entre diversas clonoespecies de bacterias.^{31,32} Dado que la biotina en este punto se había identificado como una vitamina universal en el metabolismo intermedio, surgía la necesidad de demostrar cómo funcionaba la regulación transcripcional mediada por esta.

En la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en 1969 se detectó la presencia de un transportador específico para biotina (VHT1a *Vitamin H transport*) en membrana celular³³ y en el 2006 se identificó y caracterizó un regulador transcripcional específico denominado Vhr1p, el cual se une al ADN en la secuencia promotora del gen VHT1 cuando se presentan bajas concentraciones extracelulares de biotina, de manera que se aumenta la probabilidad de transporte.³⁴ En humanos, haciendo parangón a esto, los estudios de la regulación del transportador SMVT han ratificado en diversas líneas celulares que es muy dependiente de las concentraciones de esta vitamina.³⁵⁻³⁷ También se ha encontrado una regulación compleja tanto de la biosíntesis y transporte membranal como de la expresión de carboxilasas dependientes de biotina en las plantas.^{38,39}

El grupo de investigación David L. Vesely del departamento de Medicina de *University of Arkansas for Medical Sciences*, ha trabajado con intensidad en el campo de la guanilil-ciclasa (GCs) y la producción del

segundo mensajero guanilil-monofosfato cíclico (GMPc) desde la década del setenta. En 1982 encontró de qué forma la biotina activa la producción de GMPc y dos años después lo hizo con análogos químicos de esta vitamina.^{40,41} Esto dio comienzo a la investigación acerca del funcionamiento de la biotina en cuanto a su efecto genotrópico, que es mediado por una ruta de señalamiento intracelular. Este fenómeno se explica porque el B-AMP funciona como un segundo mensajero, que en forma aún no aclarada activa la guanilil-ciclasa soluble (GCs), tras lo cual se cataliza la producción del segundo mensajero guanilil-monofosfato cíclico (GMPc) que activa la

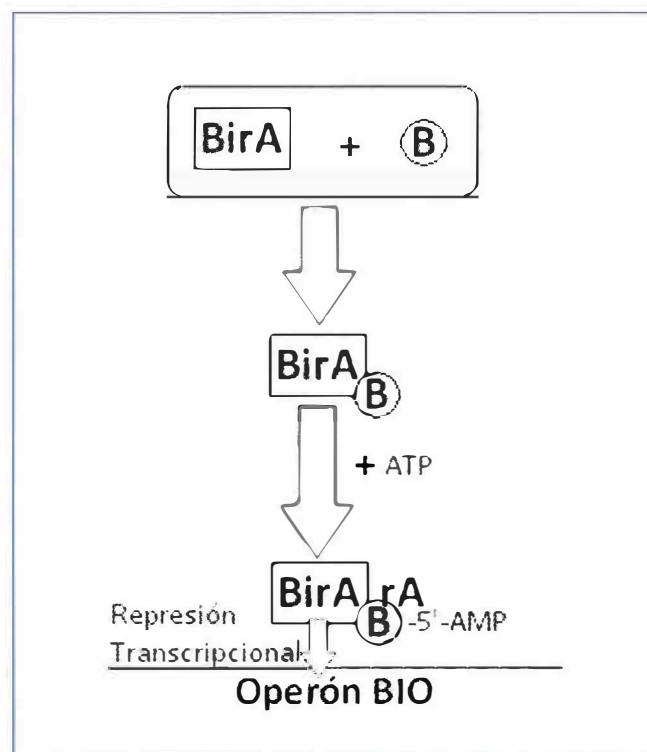


Figura 2. Regulón *Bio* de los procariotas, en los cuales hay agrupamientos de genes, que en conjunto tienen una función que apunta a la bioquímica de una misma ruta metabólica. Es así que el Operón *Bio* posee un número variable de genes dependiendo de la clonoespecie bacteriana, y estos genes son regulados de acuerdo con las concentraciones exteriores o la disponibilidad interior de biotina. Los genes codifican transportadores de biotina, enzimas dependientes de esta entre otras. El esquema muestra como una proteína denominada BirA (homóloga de HCS), al ser activada por la biotina favorece la represión transcripcional del operón. Si hay privación de biotina, no se efectúa la biotilación de BirA y no se sucede la represión de genes que codifican entre otras proteínas a transportadores de membrana.

proteína-quinasa G (PK-G), la cual fosforila factores de transcripción (**Figura 3**). Mediante esta ruta de señalamiento intracelular, la biotina induce enzimas tales como la glucoquinasa, la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa, la holocarboxilasa-sintasa, el receptor de insulina y el receptor de asialoglicoproteínas.⁴²⁻⁴⁴

Es evidente que hay un acoplamiento entre biotinilación y fosforilación transcripcionales dependientes de biotina, generando entonces una red de regulación celular con proyección al metabolismo intermedio.⁴⁵⁻⁴⁷ Esto resultaría ser de gran trascendencia, teniendo en cuenta que existe un reporte actual de cerca de 2.000 genes distintos del genoma humano regulados diferencialmente por la biotina.⁴⁸

Biotina y su nuevo rol: modificación histónica

Existe un gran cuerpo de hallazgos científicos que confirman en definitiva cómo la biotina y las histonas

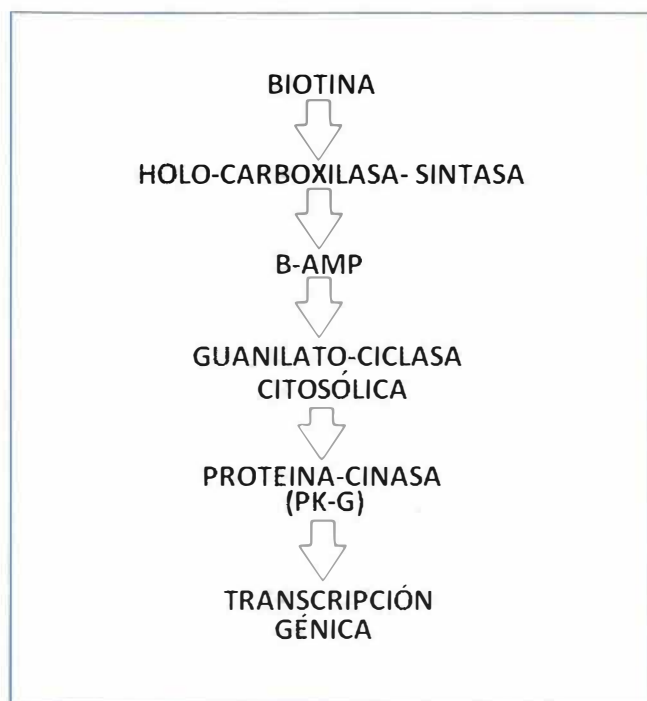


Figura 3. Biotina, GMPc y cascada de señalamiento intracelular. Esquema que muestra cómo la biotina tras ser tomada como cofactor por la HCS, se puede liberar en forma colateral como el intermediario B-AMP, el cual funciona como un segundo mensajero que activa la vía del GMPc.

interactúan bioquímicamente en las células humanas.⁴⁹ Desde los años ochenta ya existían reportes de la existencia de proteínas biotiniladas consideradas distintas a las carboxilasas, pero no se habían podido caracterizar.^{50,51} De manera paralela en la historia, es también importante recalcar que desde 1963⁵² y sólo hasta 1994⁵³ se reportaba la alta concentración particular de biotina en el núcleo celular.

Pero si bien era cierta la presencia de biotina en el núcleo y la existencia de proteínas biotiniladas en él, sólo desde 1995 se detectaron con exactitud. Jeanne Hymes y colaboradores del *Department of Human Genetics, Medical College of Virginia at Virginia Commonwealth University*, en la búsqueda de marcadores séricos para el diagnóstico de la deficiencia de biotinidasa, fueron los primeros en detectar la biotinilación de histonas.⁵⁴

Así, quedaba el interrogante de qué enzima era la encargada de tal modificación sobre las histonas y cuáles se encargaban de la reversión, es decir de la debiotinilación. Varios hallazgos han resuelto en forma parcial esta duda:

- La enzima HCS está presente en grandes cantidades en el núcleo celular.⁵⁵
- La HCS probablemente participa en la biotinilación de histonas. Se ha encontrado que en fibroblastos de pacientes con deficiencia múltiple de carboxilasas por daño genético de la HCS, son deficientes en las histonas biotiniladas.⁵⁶
- La biotinidasa se ha localizado en el núcleo⁵⁷ y se ha demostrado que debiotinila las histonas.⁵⁸ Tiene varias isoenzimas derivadas por corte y empalme alternativo del ARNm (*splicing*), las cuales diferencialmente se expresan en distintas localizaciones celulares.⁵⁷
- Robert J Pomponio, Jeanne Hymes y colaboradores del *Medical College of Virginia*, en 1997 descubren que la enzima biotinidasa posee adicional actividad biotinil-transferasa, lo que facultaría a esta enzima cuando se expresa en el núcleo a biotinilar las histonas.^{59,60} Sin embargo, este sistema es menos eficiente que la HCS, lo cual lleva a afirmar que en

circunstancias normales la enzima que biotinila las histonas de manera primordial es la HCS y la que debiotinila es la biotidinasa. Esta es una enzima formidable cuyo gen se logra rastrear en casi todos los *phyllum* genéticos evolutivos, con patrones de expresión celular y subcelular complejos, y con actividades enzimáticas múltiples que recalcan su importancia biológica.⁶¹

Shanon Healy y colaboradores de *Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Calgary (Alberta, Canadá)* encontraron además de lo planteado antes, que existe el proceso de biotinilación anenzimática de la histona H2A, basándose en circunstancias particulares en las cuales el grupo -amino de la lisina es nucleofílico y no debe estar cargado. Este proceso parece ser infrecuente, puesto que a pH fisiológico, este aminoácido está bastante protonado.⁶²

Al día de hoy, se han encontrado trece sitios o posiciones aminoacídicas en las histonas, los cuales son blanco de biotinilación:

- K9, K13, K125, K127 y K129 en histona H2A.⁶³
- K4, K9, K18 y es probable K23 en histona H3.^{64,65}
- K8 y K12 en H4, probable también K5 y K16 en H4.^{66,67}

La biotinilación de K12 en la histona H4 (H4K12bio) es un patrón característico de represión, por lo que se encuentra en la heterocromatina y en las repeticiones de ADN alfoide pericentromérico en los cromosomas eucariotas en forma predominante. Esta biotinilación coexiste con la dimetilación de los residuos K9 en la histona H3 (H3K9me2) en la heterocromatina.⁶⁸

A partir de todas las consideraciones mencionadas, es concluyente afirmar que la biotina es un regulador de los patrones de remodelamiento cromatínico y de expresión epigenética de los genomas como el humano.^{9,69,70}

Biotina y elementos genéticos transponibles

La inestabilidad dinámica del genoma es la regla al momento de definir el material genético humano. Las

deleciones, duplicaciones, inversiones e inserciones, son el patrón y la pauta¹, al igual que son la clave para la evolución, la especiación y la individuación.^{71,72} Esta misma matriz dinámica de cambio es la responsable de enfermedades genéticas, que dentro de los elementos más dinámicos del genoma son los llamados “elementos transponibles, transposables o transposones”, conocidos de manera popular como genes saltarines. Algunos de estos transposones se replican con base en un sistema de transcripción inversa, razón por la cual se les atribuye la nominación de “retrotransposones”. Muchas de las alteraciones que logran causar los elementos transponibles más allá de ser estructurales pueden ser funcionales y se encuentran en estrecha relación con la actividad de un gen.¹

Estudios en genética demuestran que la mitad del genoma humano se compone de secuencias repetitivas derivadas a partir de elementos transponibles primando los retrotransposones.¹ La pérdida de represión de los genes del tipo elementos transponibles y su sobreexpresión, es un hallazgo que está cobrando inusitada importancia en la génesis y en la historia natural de las enfermedades neoplásicas⁷³, coagulopatías⁷³ enfermedades neuropsiquiátricas⁷⁴ e incluso en autoinmunidad.⁷⁵

La “inestabilidad genómica”, es una característica de las células cancerosas, que causa daños estructurales a todo nivel en el material genético, potenciando la carcinogénesis. Esta condición de la célula neoplásica se explica en parte por la pérdida de la represión de la expresión de genes transposables.

Otro mecanismo que puede ser severo, es el hecho de que los transposones pueden funcionar como promotores génicos alternos, es decir, si caen y se integran en un gen que normalmente esta reprimido, como resultado puede favorecer su expresión anómala.⁷⁶

Gran parte de la represión de los elementos transposables se logra mediante procesos epigenéticos. Dentro de esta regulación se ha encontrado que la biotinilación H4K12bio, es un mecanismo que por excelencia reprime la expresión de los retrotransposones de la clase LTR (*long terminal repeat*), tanto en líneas celulares murinas, células de adultos humanos y en la *Drosophylla melanogaster*.

La pérdida de la biotinilación H4K12bio aumenta la frecuencia de producción de genes transponibles, lo cual posibilita el aumento de eventos de retrotransposición, que finalmente vulneran de manera estructural y/o funcional el genoma celular.

Aunque no está esclarecido el mecanismo, hay evidencia parcial de que la HCS interactúa con las histonas H3 y H4, localizando a la HCS en los retrotransposones y mediando la biotinilación de H4, esto dependería de la asociación inicial de HCS con regiones ricas en citosinas metiladas y a la vez parece secundar la di-metilación (H3K9me2). Estos procesos generarían represión de los elementos móviles^{77,78} (**Figura 4**).

Biotina, senescencia celular y cáncer: una hipótesis

Los telómeros son los extremos de los cromosomas lineales de las células eucariotas, los cuales se consideran como regiones de regulación que protegen frente a la inestabilidad genómica, la senescencia celular y la apoptosis por senescencia.¹ En los mamíferos están formados por una repetición en tándem de la secuencia TTAGGG, que es una unidad por un complejo de seis proteínas especializadas, denominadas “*Complejo Shelterin*”. El ADN telomérico, como todo el ADN nuclear, está empaquetado en histonas.⁷⁹

Se ha demostrado que la modificación de histonas juega un papel regulador del largo telomérico y por lo tanto de la senescencia celular. En forma experimental, se ha encontrado que en la línea celular de fibroblastos pulmonares IMR-90 tanto normales como inmortalizados (sobrexpresando la telomerasa humana hTERT), varía la tasa de biotinilación H4K12bio en forma tal, que la senescencia celular fuera de favorecer el acortamiento telomérico, de manera colateral disminuye esta modificación postraduccional. La sobreexpresión de la telomerasa reversa tal evento, previniendo la pérdida de esta modificación postraduccional H4K12bio. Esto permite sugerir que H4K12bio es un nuevo marcador epigenético de senescencia celular.⁸⁰

La trascendencia de este hallazgo se suma también para un mejor entendimiento del proceso neoplasiogénico,

puesto que en parte la inmortalización de la célula cancerosa deviene del proceso de alargamiento telomérico y esto también redundaría en la mayor biotinilación H4K12bio de las histonas de los telómeros en células neoplásicas. Sin embargo, las células cancerosas poseen un comportamiento complejo paradójico, por cuanto tienen una alta tasa de pérdida telomérica que constantemente se compensa con la sobreexpresión oncogénica del complejo telosómico, manteniendo así alargados los telómeros y dando como resultado la inmortalización de las células. Lo que aún no está resuelto con claridad es que a pesar de esta constante activación de alargamiento telomérico, la célula cancerosa presenta una elevada inestabilidad estructural de los cromosomas.

Se ha estimado que esta paradoja se explica por cuatro factores: los rompimientos de doble hebra (DSB *double-strand breaks*) en los telómeros, la presencia de sitios frágiles (lugares proclives a falla estructural) en los telómeros, la existencia de regiones subteloméricas muy sensitivas a DSB y la deficiencia de la maquinaria de reparación cromosómica.^{81,82}

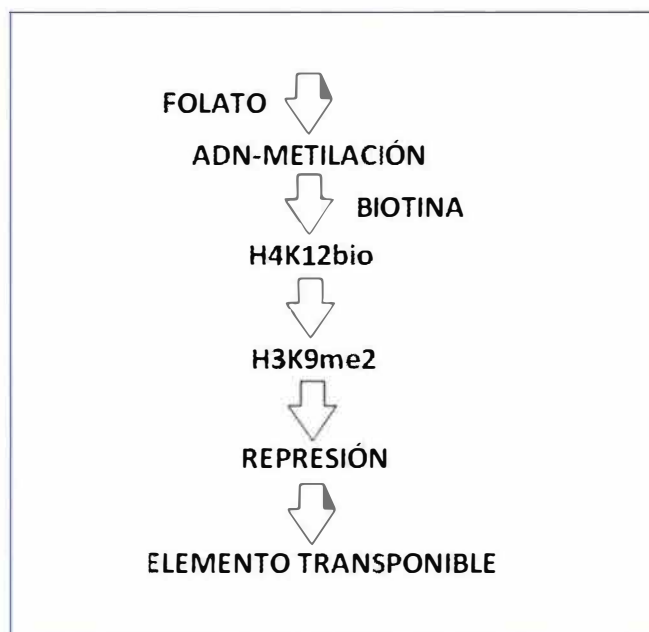


Figura 4. Biotina y represión de genes transponibles. El esquema muestra como los patrones de metilación y biotinilación coexisten como mecanismos moleculares de represión de elementos móviles génicos. Figura tomada y modificada de la referencia 78.

Conclusiones

Es importante, recalcar el descubrimiento de la llamativa actividad epigenética de la biotina e interrogar el protagonismo de esta vitamina en:

- **Cáncer**, como un potencial fármaco estabilizador genómico, disminuyendo así el avance de la desdiferenciación celular secundaria a la pérdida de la represión de elementos móviles y la desestabilización telomérica. Será fundamental aclarar qué papel juega la deficiencia subclínica de biotina en la génesis y el avance del cáncer en ciertos individuos y poblaciones.^{73,81-83}
- **Cuadros infecciosos**; puesto que en forma experimental *in vitro* se ha encontrado que la proteína procariota ligasa BirA (homóloga de HCS), puede biotinilar histonas eucariotas. Si bien este es un hallazgo experimental, abre nuevas puertas a las hipótesis para el entendimiento de las enfermedades producidas por bacterias.⁶⁵
- Hay suficiente evidencia científica de cómo la biotina regula en forma directa la *expresión génica de enzimas* que son dependientes de ella como cofactor (verbigracia, las carboxilasas), así como otras proteínas del metabolismo intermedio, entonces: ¿Será posible que las deficiencias subclínicas de biotina pueden jugar un papel en la génesis de la diabetes y el síndrome metabólico? ¿Es factible que la biotina tenga un carácter terapéutico y/o coadyuvante para el manejo de estas enfermedades? MF McCarty de *Pantox Laboratorios (San Diego, USA)* es un investigador del metabolismo intermedio, que en varios artículos científicos ha teorizado sobre el posible papel de la biotina como agente terapéutico en diabetes mellitus y síndrome metabólico. La formula que a partir de hallazgos recientes sobre el GMPc debe tratarse como un agente protector, trófico, antiapoptótico, que aumenta la secreción de insulina dependiente de glicemia y que incluso también eleva la insulino-sensibilidad en el tejido muscular estriado esquelético y en el hígado.⁸⁴⁻⁸⁸ Como se mencionó, la biotina utiliza una ruta de señalamiento intracelular dependiente de GMPc para la regulación génica, simulando la actividad del óxido nítrico (NO) y sus

enzimas sintetizantes (NO-sintetasas). Valdría la pena interrogarse y desarrollar de manera experimental la hipótesis de si la biotina sería una novedosa aproximación farmacológica para el manejo de afecciones vasculares y metabólicas, incluyendo la enfermedad hipertensiva arterial, al inducir este segundo mensajero.⁸⁴⁻⁹⁰

- Con estos nuevos avances en el entendimiento de la fisiología y el potencial patológico en la dinámica de la biotina, cabrá redefinir mucho mejor la fisiopatología de los signos y síntomas de los desórdenes neurológicos, del retardo del crecimiento, las anomalías dermatológicas asociadas con deficiencia de biotina y de las enzimopatías de las carboxilasas.^{23,91,92}

La biotina ha sido muy utilizada en dermatología como tratamiento formal y efectivo para el síndrome de uñas frágiles. Aún no hay claridad si la deficiencia de vitamina en sí es la causa en algunos casos o si la biotina dadas las funciones de inducción génicas discutidas en este artículo, induce la adecuada expresión de proteínas epidérmicas.⁹³

Referencias

1. Krebs JE, Goldstein ES, Kilpatrick ST. Lewin's Genes X. 10th ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2009.
2. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Contribution of epigenetics to understand human development. *Rev Med Chil* 2010; 138: 366-72.
3. Chi P, Allis CD, Wang GG. Covalent histone modifications - miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 457-69.
4. Zhu Q, Wani AA. Histone modifications: crucial elements for damage response and chromatin restoration. *J Cell Physiol*. 2010; 223: 283-8.
5. Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zemleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J Nutr Biochem*. 2005; 16: 74-7.
6. Haggarty P. B-vitamins, genotype and disease causality. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66: 539-47.
7. Ulrich CM, Reed MC, Nijhout HF. Modeling folate, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *Nutr Rev*. 2008; 66 Suppl 1: S27-30.
8. Imai S. From heterochromatin islands to the NAD World: a hierarchical view of aging through the functions of mammalian Sirt1 and systemic NAD biosynthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790: 997-1004.
9. Hassan YI, Zemleni J. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin. *J Nutr*. 2006; 136: 1763-5.
10. Abedin SA, Banwell CM, Colston KW, Carlberg C, Campbell MJ. Epigenetic corruption of VDR signalling in malignancy. *Anticancer Res*. 2006; 26: 2557-66.

11. Cross HS. Extrarenal vitamin D hydroxylase expression and activity in normal and malignant cells: modification of expression by epigenetic mechanisms and dietary substances. *Nutr Rev.* 2007; 65:S108-12.
12. Johanning GL, Piyathilake CJ. Retinoids and epigenetic silencing in cancer. *Nutr Rev.* 2003; 61: 284-9.
13. OMIM [base de datos en Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [citado 25 Mar 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim>
14. HUGO [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1989- [citado 25 Mar 2011]. Disponible en: <http://www.hugointernational.org/index.html>
15. IUMBM [base de datos en Internet]. London: International Union of Biochemistry and Molecular Biology; 1977- [citado 25 Mar 2011]. Disponible en: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/jcbl/index.html#2>
16. Bender DA. Nutritional biochemistry of the vitamins. 2nd. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
17. Ball GFM. Vitamins: their role in the human body. 1st. ed. Oxford: Blackwell; 2004.
18. Zemleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. Handbook of vitamins. 4th. ed. Boca Raton (Florida): CRC Press-Taylor & Francis Group; 2007.
19. Zemleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors.* 2009; 35:36-46.
20. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 6th. ed. New York: W. H. Freeman; 2006.
21. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 6th. ed. New York: Wiley-Liss; 2006.
22. Nelson DL, Cox MM. Lehninger's principles of biochemistry. 5th. ed. New York: W. H. Freeman; 2008.
23. Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th. ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
24. Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease-linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2: biotin is not a substrate for hTHTR2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291 (5):C851-9.
25. Beckett D. Biotin sensing: universal influence of biotin status on transcription. *Annu Rev Genet.* 2007; 41: 443-64.
26. Del Campillo-Campbell A, Kayajanian G, Campbell A, Adhya S. Biotin-requiring mutants of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol.* 1967; 94:2065-6.
27. Campbell A, Del Campillo-Campbell A, Chang R. A mutant of *Escherichia coli* that requires high concentrations of biotin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1972; 69:676-80.
28. Cleary PP, Campbell A. Deletion and complementation analysis of biotin gene cluster of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1972; 112:830-9.
29. Cleary PP, Campbell A, Chang R. Location of promoter and operator sites in the biotin gene cluster of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1972; 69:2219-23.
30. Campbell A, Chang R, Barker D, Ketner G. Biotin regulatory (bir) mutations of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1980; 142:1025-28.
31. Rodionov DA, Mironov AA, Gelfand MS. Conservation of the biotin regulon and the BirA regulatory signal in Eubacteria and Archaea. *Genome Res.* 2002; 12:1507-16.
32. Streit WR, Entcheva P. Biotin in microbes. the genes involved in its biosynthesis, its biochemical role and perspectives for biotechnological production. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2003; 61:21-31.
33. Rogers TO, Lichstein HC. Characterization of the biotin transport system in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol.* 1969; 100: 557-64.
34. Weider M, Machnik A, Klebl F, Sauer N. Vhr1p, a new transcription factor from budding yeast, regulates biotin-dependent expression of VHT1 and BIO5. *J Biol Chem.* 2006; 281:13513-24.
35. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Gonzalez-Noriega A, Michalak C, Zemleni J, Leon-Del-Río A. Biotin availability regulates expression of the sodium-dependent multivitamin transporter and the rate of biotin uptake in HepG2 cells. *Mol Genet Metab.* 2005; 85: 301-7.
36. Reidling JC, Said HM. Regulation of the human biotin transporter hSMVT promoter by KLF-4 and AP-2: confirmation of promoter activity in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292: C1305-12.
37. Reidling JC, Nabokina SM, Said HM. Molecular mechanisms involved in the adaptive regulation of human intestinal biotin uptake: a study of the hSMVT system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292:G275-81.
38. Nikolau BJ, Ohlrogge JB, Wurtele ES. Plant biotin-containing carboxylases. *Arch Biochem Biophys.* 2003; 414: 211-22.
39. Roje S. Vitamin B biosynthesis in plants. *Phytochemistry.* 2007; 68: 1904-21.
40. Vesely DL. Biotin enhances guanylate cyclase activity. *Science.* 1982; 216: 1329-30.
41. Vesely DL, Wormser HC, Abramson HN. Biotin analogs activate guanylate cyclase. *Mol Cell Biochem.* 1984; 60:109-14.
42. Spence JT, Koudeka AP. Effects of biotin upon the intracellular level of cGMP and the activity of glucokinase in cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 1984; 259: 6393-96.
43. De La Vega LA, Stockert RJ. Regulation of the insulin and asialoglycoprotein receptors via cGMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000; 279: C2037-42.
44. León del Río A. La vitamina biotina modifica los patrones de expresión génica en células humanas: evidencia de un sistema de regulación transcripcional multisistémica que protege el metabolismo cerebral durante el ayuno. *Mensaje Bioquím.* 2003; 27: 221-41.
45. Rodríguez-Meléndez R, Zemleni J. Regulation of gene expression by biotin. *J Nutr Biochem.* 2003; 14: 680-90.
46. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. *J Nutr Biochem.* 2005; 16:428-31.
47. León-Del-Río A. Biotin-dependent regulation of gene expression in human cells. *J Nutr Biochem.* 2005; 16: 432-4.
48. Zemleni J. Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. *Annu. Rev. Nutr.* 2005; 25, 175-96.
49. Stanley JS, Griffin JB, Zemleni J. 2001. Biotinylation of histones in human cells. Effects of cell proliferation. *Eur. J. Biochem.* 268:5424-29.
50. Chandler CS, Ballard FJ. Multiple biotin-containing protein in 3T3-L1 cells. *Biochem J.* 1986; 237: 123-30.
51. Oizumi J, Hayakawa K. Effect of plasma biotinyl-peptides on biotinidase activity. *BioFactors.* 1988; 2: 179-85.
52. Dakshinamurti K, Mistry SP. Tissue and intracellular distribution of biotin-C14OH in rats and chicks. *J Biol Chem.* 1963; 238: 294-334.
53. Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Ogawa N. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: The optically clear nucleus is rich in biotin. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 637-42.

54. Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Biotinylation of histones by human serum biotinidase: assessment of biotinyl-transferase activity in sera from normal individuals and children with biotinidase deficiency. *Biochem Mol Med*. 1995; 56: 76–83.
55. Solorzano-Vargas RS, Pacheco-Alvarez D, Leon-Del-Rio A. Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:5325–30.
56. Narang MA, Dumas R, Ayer LM, Gravel RA. Reduced histone biotinylation in multiple carboxylase deficiency patients: A nuclear role for holocarboxylase synthetase. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 15–23.
57. Stanley C, Hymes J, Wolf B. Identification of alternatively spliced human biotinidase mRNAs and putative localization of endogenous biotinidase. *Mol Genet Metab*. 2004; 81: 300–12.
58. Ballard T, Wolff J, Griffin J, Stanley J, van Calcar S, Zempleni J. Biotinidase catalyzes debiotinylation of histones. *Eur J Nutr*. 2002; 41: 78–84.
59. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, Meyers GA, Fleischhauer K, Buck GA. et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res*. 1997; 42: 840–48.
60. Hymes J, Wolf B. Human biotinidase isn't just for recycling biotin. *J Nutr*. 1999; 129: 485S–89S.
61. Wolf B, Jensen K. Evolutionary conservation of biotinidase: implications for the enzyme's structure and subcellular localization. *Mol Genet Metab*. 2005; 86:44–50.
62. Healy S, Heightman TD, Hohmann L, Schriemer D, Gravel RA. Nonenzymatic biotinylation of histone H2A. *Protein Sci*. 2009;18: 314–28.
63. Chew YC, Camporeale G, Kothapalli N, Sarath G, Zempleni J. Lysine residues in N- and C-terminal regions of human histone H2A are targets for biotinylation by biotinidase. *J Nutr Biochem*. 2006; 17: 225–33.
64. Kobza K, Camporeale G, Rueckert B, Kueh A, Griffin JB, Sarath G, Zempleni J. K4, K9, and K18 in human histone H3 are targets for biotinylation by biotinidase. *FEBS J*. 2005;272: 4249–59.
65. Kobza K, Sarath G, Zempleni J. Prokaryotic BirA ligase biotinylates K4, K9, K18 and K23 in histone H3. *BMB Rep*. 2008;41:310–5.
66. Camporeale G, Shubert EE, Sarath G, Cerny R, Zempleni J. K8 and K12 are biotinylated in human histone H4. *Eur J Biochem*. 2004; 271:2257–63.
67. Chew YC, Raza AS, Sarath G, Zempleni J. Biotinylation of K8 and K12 co-occurs with acetylation and mono-methylation in human histone H4. *FASEB J*. 2006; 20:A610.
68. Camporeale G, Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zempleni J. K12-biotinylated histone H4 marks heterochromatin in human lymphoblastoma cells. *J Nutr Biochem*. 2007;18:760–8.
69. Hassan YI, Zempleni J. A novel, enigmatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nutr Rev*. 2008; 66:721–5.
70. Zempleni J, Chew YC, Hassan YI, Wijeratne SS. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin: are biotin requirements being met? *Nutr Rev*. 2008 Aug; 66 Suppl 1:S46–8.
71. Bourque G. Transposable elements in gene regulation and in the evolution of vertebrate genomes. *Curr Opin Genet Dev*. 2009; 19:607–12.
72. Cordaux R, Batzer MA. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat Rev Genet*. 2009;10: 691–703.
73. Schneider AM, Duffield AS, Symer DE, Burns KH. Roles of retrotransposons in benign and malignant hematologic disease. *Cellscience*. 2009;6:121–145.
74. Buretić-Tomljanović A, Tomljanović D. Human genome variation in health and in neuropsychiatric disorders. *Psychiatr Danub*. 2009;21: 562–9.
75. Perron H, Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39: 51–61.
76. Cohen CJ, Lock WM, Mager DL. Endogenous retroviral LTRs as promoters for human genes: a critical assessment. *Gene*. 2009;448:105–14.
77. Chew YC, West JT, Kratzer SJ, Ilvarsonn AM, Eissenberg JC, Dave BJ. et al. Biotinylation of histones represses transposable elements in human and mouse cells and cell lines and in *Drosophila melanogaster*. *J Nutr*. 2008;138: 2316–22.
78. Zempleni J, Chew YC, Bao B, Pestinger V, Wijeratne SS. Repression of transposable elements by histone biotinylation. *J Nutr*. 2009;139: 2389–92.
79. Martínez P, Blasco MA. Role of shelterin in cancer and aging. *Aging Cell*. 2010 Jun 21.
80. Wijeratne SS, Camporeale G, Zempleni J. K12-biotinylated histone H4 is enriched in telomeric repeats from human lung IMR-90 fibroblasts. *J Nutr Biochem*. 2010; 21:310–6.
81. Murnane JP. Telomere loss as a mechanism for chromosome instability in human cancer. *Cancer Res*. 2010;70: 4255–9.
82. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11:171–81.
83. Young VR, Newberne PM. Vitamins and cancer prevention: issues and dilemmas. *Cancer*. 1981; 47 (5 Suppl):1226–40.
84. McCarty MF. High-dose biotin, an inducer of glucokinase expression, may synergize with chromium picolinate to enable a definitive nutritional therapy for type II diabetes. *Med Hypotheses*. 1999;52: 401–6.
85. McCarty MF. High-dose biotin may down-regulate hepatic expression of acute phase reactants by mimicking the physiological role of nitric oxide. *Med Hypotheses*. 2003;61: 417–8.
86. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention—an update. *Med Hypotheses*. 2005; 64:151–8.
87. McCarty MF. cGMP may have trophic effects on beta cell function comparable to those of cAMP, implying a role for high-dose biotin in prevention/treatment of diabetes. *Med Hypotheses*. 2006;66: 323–8.
88. McCarty MF. Exenatide and biotin in conjunction with a protein-sparing fast for normalization of beta cell function in type 2 diabetics. *Med Hypotheses*. 2007;69: 928–32.
89. García GA, Clavijo Grimaldi D, Mejía OR, García Cardona A, Vittorino M, Casadiego CA. Esenciales en Biomedicina (Biología, Patobiología y Bioclínica) Humana de las NOSS (Óxido Nítrico-Sintetasas). *Rev CES Med*. 2007; 21: 61–82.
90. García GA, Mejía OR, García Cardona A, Gaitán AA. Esenciales en biología, patobiología y bioclínica del óxido nítrico. *Med UIS*. 2009;22: 41–54.
91. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res*. 2002;33: 439–47.
92. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3: 715–24.
93. Scheinfeld N, Dahdah MJ, Scher R. Vitamins and minerals: their role in nail health and disease. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6: 782–7.

POSOPERATORIO ENDOSCÓPICO TRANSNASAL POR POLIPOSIS: USO DE MONTELUKAST Y SEGUIMIENTO A LA RECURRENCIA

María Alejandra Taborda Samper MD*, Miguel Ángel González Romero MD**, Alejandro Motta Cortés MD***

Resumen

La poliposis nasal es uno de los motivos de consulta más frecuentes en rinosinusología con presentación insidiosa, alto impacto en la calidad de vida y poca respuesta a los tratamientos habituales. *Objetivo:* describir la recurrencia de poliposis nasal y el grado de control con *montelukast* en el posoperatorio de cirugía endoscópica transnasal en el Hospital de San José de Bogotá DC. *Métodos:* informe preliminar de estudio de tipo cohorte prospectiva con seguimiento a seis meses de doce pacientes llevados a cirugía por poliposis nasal, utilizando una dosis diaria de *montelukast* de 10 mg. *Resultados:* se obtuvo control sintomático satisfactorio con *montelukast* y esteroide tópico en el período posoperatorio en más de 75% de los pacientes. Adecuada adherencia al tratamiento en más de 90% de los casos. Recurrencias tempranas (entre segundo y tercer meses) por nasofibrolaringoscopia en 33% de los doce pacientes tras seis meses de seguimiento. *Conclusión:* se reconoce el uso de *montelukast* como factor que sumado al tratamiento clásico con esteroide tópico nasal, logra un adecuado control sintomático y es promisorio en evitar la recurrencia.

Palabras clave: inhibidores de leucotrieno, *montelukast*, poliposis nasal.

Abreviaturas: NFL, nasofibrolaringoscopia.

POST OPERATIVE PERIOD OF TRANSNASAL ENDOSCOPIC SURGERY FOR POLYPOSIS: USE OF MONTELUKAST AND RELAPSE FOLLOW UP

Abstract

Nasal polyposis is one of the most common reasons for consultation in rhinosinusology with an insidious presentation with high impact on quality of life and poor response to common treatments. *Objective:* to describe relapse of nasal polyposis and level of control with the use of *montelukast* in the postoperative period of transnasal endoscopic surgery at Hospital de San José, Bogotá DC. *Methods:* preliminary report on a cohort prospective study with a 6-month follow-up of 12 patients operated for nasal polyposis, using a 10 mg daily dose of *montelukast*. *Results:* a satisfactory symptomatic control was obtained with *montelukast* combined with topic steroids during the postoperative period in more than 75% of patients. Adherence to treatment was adequate in more than 90% of cases. Early relapses (between second and third month) were found by nasofibro-laryngoscopy in 33% of 12 patients after a 6-month follow-up. *Conclusion:* the use of *montelukast* is acknowledged as a factor which combined with the classical treatment with nasal topic steroids, achieves adequate symptomatic control and is promissory for relapse prevention.

Key words: leukotriene inhibitors, *montelukast*, nasal polyposis.

Fecha recibido: marzo 17 de 2010 - Fecha aceptado: mayo 12 de 2011

* Otorrinolaringóloga. Especialista en Cirugía plástica facial y maxilofacial. Hospital de San José. Instructora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

** Residente IV Otorrinolaringología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC. Colombia.

*** Residente III Otorrinolaringología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José. Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El término “pólipo” tiene origen griego. *Polypus* en latín significa muchos pies. Sorprende como esta connotación parece ser bien descriptiva en términos de la patogénesis de la poliposis nasal. De acuerdo con el documento “Ensayo de la posición europea sobre rinosinusitis y poliposis nasal” (EP3OS) emitido hace poco por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica y la Sociedad Europea de Rinología, la poliposis nasal se puede considerar como un subgrupo de la rinosinusitis crónica. Estudios endoscópicos e histológicos han evidenciado que corresponde a un proceso benigno con inflamación, acumulación de líquido extracelular y proliferación de mucosa y submucosa en la región turbinal y osteomeatal, siendo más frecuente en adultos que en niños. Por lo regular se presenta entre la tercera y la sexta décadas de la vida con una fuerte predominancia en hombres en proporción de 4:1.¹ La prevalencia está en el rango de 1% a 4,3%.

La mayoría de los pólipos se originan en los pliegues del complejo osteomeatal y se extienden a la cavidad nasal causando obstrucción nasal, secreción, hiposmia, cefalea y reducción de la calidad de vida. Los pólipos nasales se caracterizan por edema tisular masivo, resultado de filtración de plasma a través de las uniones endoteliales de los vasos sanguíneos. La poliposis nasal es una enfermedad multifactorial que incluye anomalías genéticas, inflamación crónica no infecciosa y asociación con procesos infecciosos. La mayoría de las teorías la considera como una manifestación final de inflamación crónica. Se asocian múltiples condiciones como rinitis alérgica y no alérgica, sinusitis alérgica fúngica, intolerancia al ASA, síndrome de Churg Strauss, fibrosis quística, disquinesia ciliar primaria y síndromes de Kartagener y de Young.

Con respecto a la clínica, se puede decir que esta no difiere mucho de los síntomas de la rinosinusitis crónica. Aunque puede ser asintomática, casi siempre se manifiesta por fatiga o cefalea global. Otras manifestaciones concomitantes son congestión nasal (progresiva, continua y presente en todos los pacientes), rinorrea (acuosa o purulenta si hay sobreinfección micótica o bacteriana) e hipernasalidad que es típica de obstrucción

nasal completa asociada con hiposmia o anosmia. Este cuadro suele presentarse al igual que en la rinosinusitis crónica durante un mínimo de doce semanas.² Para su correcta evaluación existen múltiples valoraciones que en forma subjetiva establecen la severidad de los síntomas. De estas la más reconocida y utilizada para estudios clínicos es la escala subjetiva de síntomas de Lund-Mackay,³ que los evalúa con puntajes que van de uno a diez de acuerdo con la percepción que tenga el paciente de su síntoma.

La forma correcta de realizar la evaluación clínica de esta entidad es mediante rinoscopia anterior o nasofibrolaringoscopia para determinar la extensión de la enfermedad. El examen endoscópico indica que la mayoría de los pólipos se originan de la mucosa del ostium, fisuras o recesos de los complejos osteomeatales. Para su adecuada descripción se hace necesario un sistema de estadificación subjetivo y referido por el examinador. La herramienta más utilizada para este propósito es la escala endoscópica de Lund-Kennedy,⁴ que de acuerdo con el grado de extensión y la presencia de rinorrea arroja resultados en puntajes de uno a cuatro que corresponden a leve, cinco a ocho cuando hay compromiso moderado y de nueve a doce si es severo.

La TAC de senos paranasales es el *estándar de oro* en su evaluación objetiva. Se han utilizado múltiples métodos para la descripción y el estadio de los cambios inflamatorios. Para estandarizarlos hay escalas dentro de las cuales la más reconocida y al parecer bien correlacionada con los hallazgos clínicos y endoscópicos es el sistema de estadificación de Kennedy⁴, que de acuerdo con el compromiso unilateral o bilateral y la extensión, arroja resultados desde grado I hasta IV.

El principal objetivo del tratamiento es el alivio sintomático, dado por la obstrucción nasal, congestión, hiposmia y rinorrea. En forma secundaria la terapia intenta disminuir la frecuencia de infecciones, recurrencia de la enfermedad y mejoría de los síntomas respiratorios bajos, así como complicaciones tardías como mucocoele y compromiso orbitario. Dentro de las opciones de manejo médico el esteroide tópico nasal y el uso de antihistamínicos son las más frecuentes. Un ciclo corto de esteroide oral está indicado cuando no hay respuesta

clínica o endoscópica franca. Ante la evidencia de sobreinfección los antibióticos orales están indicados, esto es cefalosporinas de primera generación, betalactámicos y su asociación con inhibidores de betalactamasas. La cirugía endoscópica transnasal es la piedra angular del manejo de la poliposis nasal y se reserva para aquellos casos en que el tratamiento médico no es eficaz y se suele acompañar con corticoterapia pre y posoperatoria para evitar o retrasar en lo posible las recidivas.⁵

Tras la cirugía lo habitual es la recurrencia de la enfermedad. En un estudio reciente^{6,7} luego de la remoción quirúrgica de los pólipos se realizó seguimiento a los pacientes sin otro manejo adicional. Durante los tres años del estudio 53% de los pacientes requirieron una sola cirugía, 26% dos, 12% tres y 9% cuatro o más. El 20% presentó recurrencia durante el primer mes posoperatorio, tiempo que varió entre un mes y 27 años, con una media de 2.5 años. Datos similares se reportaron en estudios posteriores solo con intervención quirúrgica: 42%⁸ y 87%⁹ al año; 53%¹⁰ y 59%¹¹ dentro de los primeros cuatro años; 18% en los primeros cuatro meses;¹² de 15% a 17% de seis meses a 8 años (dependiendo del tipo de cirugía)¹³ y 81% dentro de los primeros 2 años.¹⁴ Dada esta alta tasa de recurrencia, la remoción quirúrgica por medio de cirugía endoscópica transnasal no puede considerarse una terapia única o definitiva.

La propuesta principal de este estudio es determinar la frecuencia y el tiempo de recurrencia temprana con una muestra homogénea de pacientes con poliposis nasal que utilizaron en forma ininterrumpida inhibidores de leucotrieno a dosis estándar de 10 mg/vía oral/día. Como objetivos secundarios se pretende determinar el grado de control sintomático en quienes utilizan esta medicación en tres aspectos fundamentales que comparten el motivo más frecuente de consulta: rinorrea, prurito y obstrucción nasales.

Métodos

Estudio de cohorte observacional descriptivo en una población que correspondió a todos los pacientes llevados a cirugía endoscópica transnasal por poliposis nasal en el Hospital de San José de Bogotá DC, entre julio de 2009 y enero de 2011, para ser manejados con *montelukast*

con dosis de 10 mg/día en el posoperatorio. Se denominaron como criterios de inclusión: mayores de 18 años diagnosticados con poliposis nasal (por clínica, TAC y NFL) sin antecedente de cirugía endoscópica transnasal, con cualquier manejo previo para procesos obstructivos nasales, que consintieran seguir el manejo quirúrgico y posterior terapia supervisada con *montelukast* y asistieran a los controles establecidos por el médico tratante; fueron criterios de exclusión: pacientes con reporte de patología posquirúrgica diferente a poliposis, aquellas en gestación o lactancia, cuando había historia de hipersensibilidad a la aspirina, mastocitosis nasal, fibrosis quística, asma de presentación tardía, inmunodeficiencia o disquinesia primaria, trastornos psiquiátricos documentados por historia clínica, contraindicaciones para la valoración con TAC y los que no aceptaron el consentimiento informado. No se realizó ningún tipo de muestreo, ya que se trata de todos los que cumplan con los criterios de admisión dentro del período de estudio señalado. Es importante recalcar que el análisis de datos de este informe preliminar se realizó solo con los doce casos que tenían completos los datos de seguimiento hasta el sexto mes posoperatorio.

En cuanto a la información, se tomó del paciente como fuente primaria y en forma secundaria de la historia clínica. El instrumento fue un formato donde se consignaron las variables, como datos personales y de identificación, antecedentes relevantes, un primer cuestionario sobre estado sintomático al momento del ingreso y el espacio para el registro de los hallazgos al examen por NFL inicial y de TAC prequirúrgico. Se registró el tipo de manejo quirúrgico realizado y todos los controles mensuales con la información del uso de la medicación, estado clínico por NFL y sintomático por escala subjetiva de síntomas³ (desde 1 hasta 10, considerando que los síntomas leves corresponden a valores de 1 a 3, moderados de 4 a 7 y severos de 8 a 10), hasta el sexto mes, momento en el que se realizó control imagenológico con TAC de senos paranasales. En este punto se completó el seguimiento.

El estudio por ser de carácter observacional de una intervención o terapia requirió la supervisión del comité de ética del Hospital de San José, iniciando con la aprobación mediante la aplicación del consentimiento

informado, el cual fue validado pues contenía información precisa y entendible por el paciente de los posibles beneficios del estudio, sus riesgos, la forma de realización, al igual que el carácter voluntario de su participación y el manejo de los resultados, considerando las cláusulas de privacidad de la información y la no identificación de los pacientes para otro propósito diferente al estudio. Todo esto se ajustó a las recomendaciones del informe Belmont y las normas internacionales de la declaración de Helsinki. Se consultó de igual forma la reglamentación lineada por la Resolución 8430 de 1993 en investigación para la República de Colombia considerando el presente estudio como de riesgo mínimo.

El análisis de los datos se realizó en el programa estadístico *STATA 10*. Se hallaron para todas las variables frecuencias absolutas, porcentajes y luego se practicaron análisis cruzados. Se recurrió al método de Kaplan Meier para establecer función de tiempo desde la cirugía hasta el momento de recurrencia. Se utilizaron gráficos lineales para analizar la evolución del control sintomático a través del tiempo para los tres síntomas evaluados.

Resultados

La caracterización de la población estudiada hasta el momento correspondiente a doce pacientes arrojó los siguientes resultados: seis (50%) están dentro del grupo etáreo de 41 a 50 años; tres (25%) de 51 a 60; dos (16,6%) mayores de 60 y solo uno (8,33%) menores de 40 años. Edad máxima 69 años, mínima 32 y media de 51 años. El género masculino predominó (58%). Se evaluó el uso de medicación prequirúrgica (**Tabla 1**), así como los síntomas preoperatorios y su severidad de acuerdo con las escalas subjetivas (**Tabla 2**).

Dentro de los criterios para llevar al paciente a cirugía se consideraron tres variables: obstrucción nasal, bloqueo del complejo osteomeatal y presencia de rinosinusitis. El resultado fue positivo para dos de las tres variables: 75% obstrucción nasal y 91% bloqueo de complejo osteomeatal. Para la variable presencia de rinosinusitis fue negativo pues estuvo presente solo en 41% de la muestra, aunque esta tendencia pudiera cambiar dada la cercanía a la mitad de los pacientes y que aún no está completa la cohorte.

El resultado en relación con NFL y TAC prequirúrgicos fue el esperado pues la gran mayoría se presentó en estadios avanzados (50% de los pacientes III y 50% IV de Kennedy) y para NFL 8% en nivel leve, 25% moderado y 66% severo. En el 83% se usó esteroide tópico después del segundo control como ocurrió con el *montelukast* (**Tabla 3**). Este es un dato relevante en la medida que podría demostrar que el tratamiento continuo con esteroide tópico y antihistamínico está relacionado, como veremos más adelante, con adecuado control sintomático.

En relación con la progresión de los síntomas en términos de severidad según la escala subjetiva, se obtuvieron resultados inferiores a 3 correspondientes a leves en el 75% desde el primer hasta el sexto control, lo cual indica una evolución satisfactoria (**Figuras 1, 2 y 3**).

Tabla 1. Uso de medicación preoperatoria

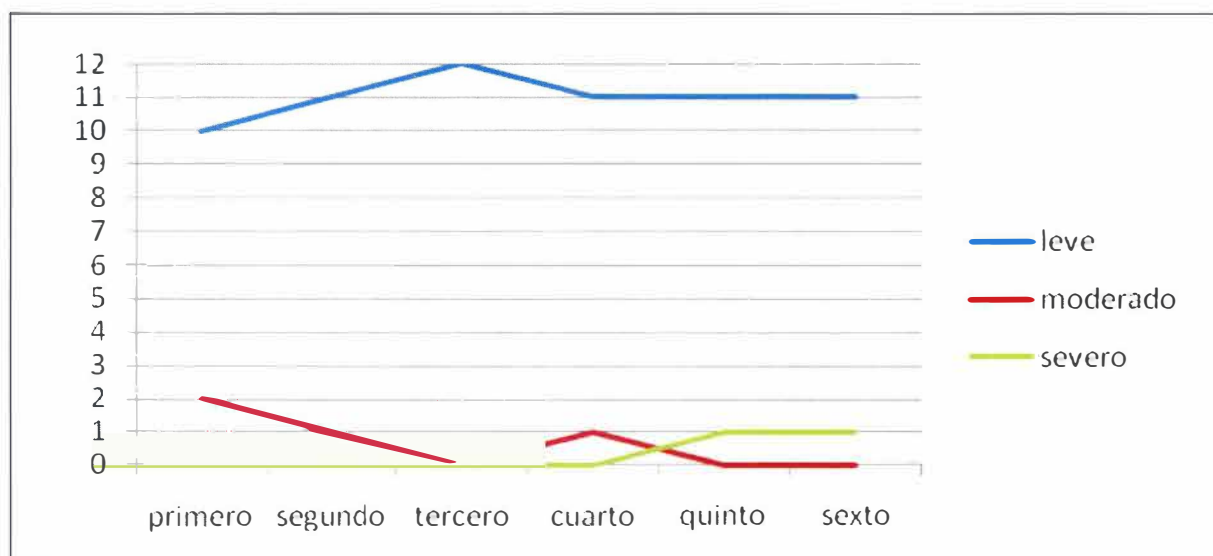
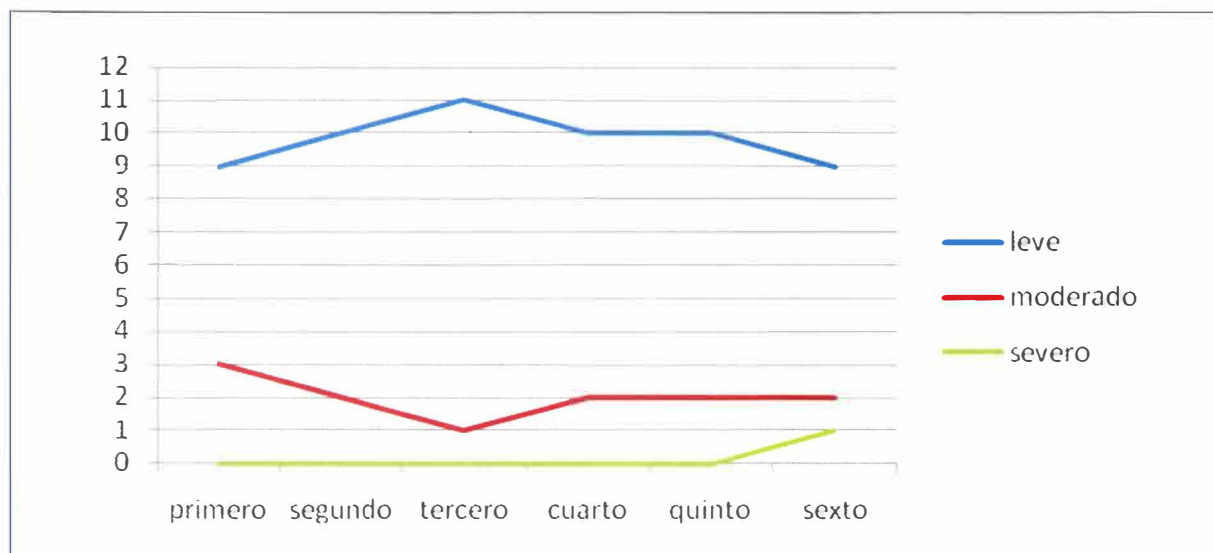
Característica	N=12 (%)
Uso de medicación preoperatoria	
Solución salina	
Sí	9(75)
Esteroides tópicos nasales	
Sí	10(83.3)
Antihistamínico	
Sí	10(83.3)
Esteroides tópicos	
Sí	4(33.3)

Tabla 2. Frecuencia de síntomas prequirúrgicos y su severidad según escala subjetiva

Escala subjetiva de síntomas	Rinorrea n=12 (%)	Prurito nasal n=12 (%)	Obstrucción nasal n=12 (%)
1	2(16.6)	4(33)	0
2	0	2(16.6)	1(8.3)
3	0	1(8.3)	0
4	0	2(16.6)	1(8.3)
5	1(8.33)	0	2(16.6)
6	0	0	0
7	3(25)	2(16.6)	1(8.3)
8	2(16.6)	1(8.3)	4(33)
9	0	0	0
10	4(33)	0	3(25)

Tabla 3. Esquema de medicación posoperatoria a través del seguimiento

Característica	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
Uso de esteroide tópico	N+12(%)					
Sí	7 (58)	10(83)	11(91.6)	12(100)	11(91.6)	12(100)
No	5 (41)	2(16)	1(8.3)	0	1(8.3)	0
Uso de <i>montelukast</i>						
Sí	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
No	0	0	0	0	0	0


Figura 1. Progresión del control sintomático en el seguimiento mensual para prurito nasal según escala subjetiva.

Figura 2. Progresión del control sintomático en el seguimiento mensual para obstrucción nasal según escala subjetiva.

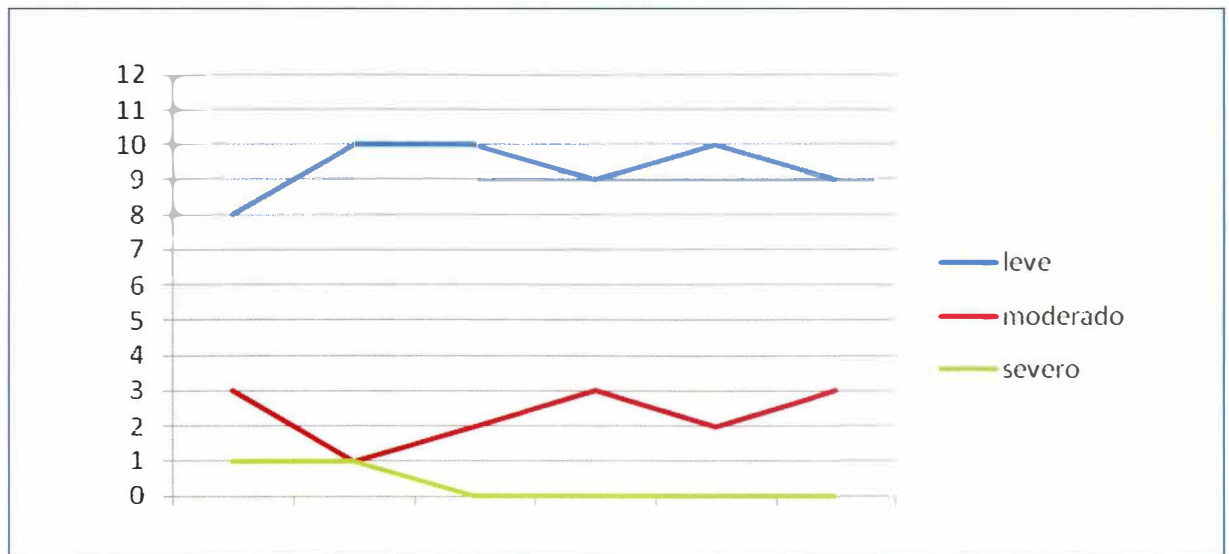


Figura 3. Progresión del control sintomático en el seguimiento mensual para prurito nasal según escala subjetiva.

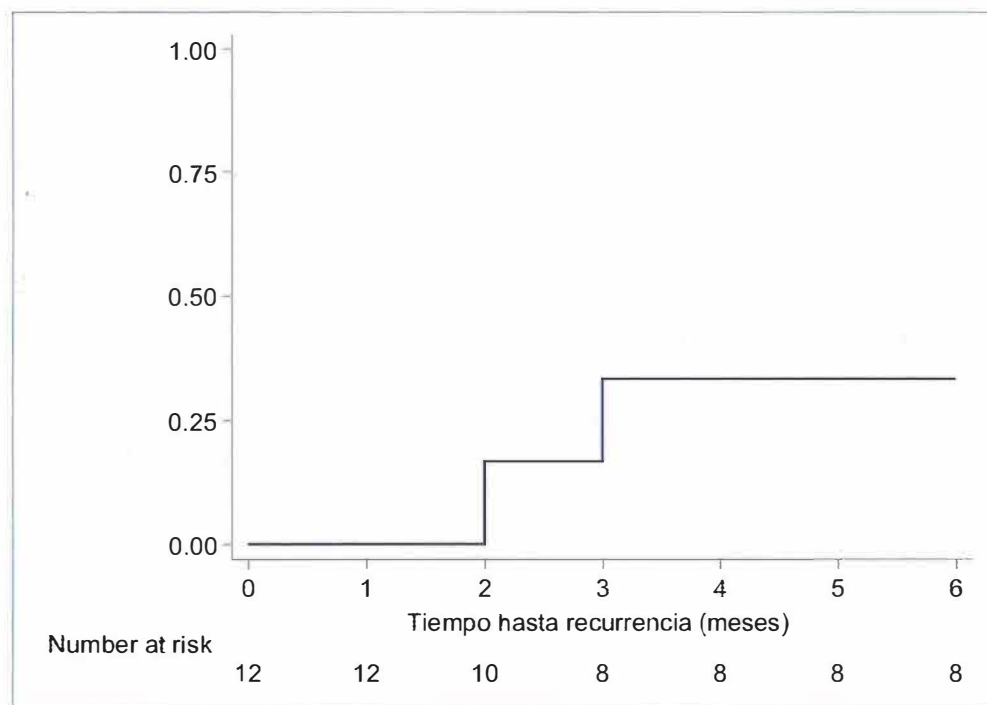


Figura 4. Tiempo de recurrencia y población en riesgo en el posoperatorio.

Por último en relación con la recurrencia y el tiempo de aparición, se determinó temprana a los dos meses de seguimiento en dos pacientes y a los tres meses en un caso), con recurrencia completa en los doce pacientes de 33% en los seis meses de seguimiento (**Figura 4**).

Discusión

Como se anotó antes, la poliposis nasal afecta a cerca del 4% de la población total en los países occidentales⁶ y representa un problema para el otorrinolaringólogo debido

a la severidad, cronicidad y rata de recurrencia. Las características histomorfológicas demuestran que los pólipos corresponden a inflamación eosinofílica y destrucción progresiva del tejido conectivo. Su tratamiento es un reto para el clínico. Hay una amplia gama de posibilidades en lo relativo a manejo médico. La terapia convencional la lideran diferentes moléculas de esteroide tópico que a dosis regular cada doce horas ha demostrado mejorar la sintomatología en el manejo a largo plazo y al parecer también evita la posible recurrencia de las lesiones, así como ciclos cortos de esteroide oral que utilizados en forma correcta minimizan la posibilidad de efectos adversos. Es importante reconocer que para este manejo sintomático hay otras posibilidades que incluyen los antihistamínicos de segunda y tercera generación, los estabilizadores de mastocitos y la furosemina.

En la actualidad los inhibidores de leucotrienos han ganado un papel preponderante en el manejo a largo plazo de procesos inflamatorios crónicos como el asma en vía respiratoria inferior y rinitis alérgica en la superior.⁷ Los conocimientos actuales de la fisiopatología de la poliposis nasal recomiendan esta molécula por su amplio perfil de seguridad como una buena alternativa para el control sintomático de estos pacientes, considerando que muchos de ellos no son atópicos concurrentes. El *montelukast* (la molécula más difundida y usada en población adulta y niños) ha sido estudiado en múltiples ocasiones y propuesta como manejo de primera línea en el tratamiento de rinitis alérgica de difícil manejo. Puesto que esta es un elemento clave en la patogenia de la poliposis nasal, nos parece indispensable su uso, no solo en el control sintomático sino también como factor que evite recurrencia, aspecto poco evaluado y considerado.⁷

Ante este panorama y sin evidencia clara de la frecuencia de recurrencia temprana de poliposis o su comportamiento en la población colombiana, después de revisar la literatura en la que se encuentran grandes series americanas y europeas de pacientes operados por poliposis con cirugía endoscópica transnasal, todas con cortos seguimientos o sesgos de confusión que dificultan la evaluación objetiva de los resultados, consideramos útil hacer un seguimiento y caracterización de nuestra población con poliposis, determinar la respuesta al manejo

convencional con esteroides tópicos (sin discriminar la molécula utilizada y compararla con aquellas que en forma continua utilicen *montelukast*.

Aunque el estudio aun está en desarrollo y se continúan recolectando datos para lograr un tamaño adecuado de cohorte, los resultados parciales presentan varios datos interesantes. En primer lugar, en relación con la población afectada la presentación de poliposis nasal es predominante en hombres de edad media (50% entre 41 y 50 años de edad, 58% correspondiente al sexo masculino). El uso de medicación prequirúrgica como suero fisiológico nasal, antihistamínicos y esteroides tópicos en el 83% es común como medicación de elección en procesos alérgicos crónicos y síndromes obstructivos nasales de larga data. Por otro lado, se realizaron ciclos cortos de esteroide oral solo en cuatro de los pacientes (33%), en razón a que su modo de utilización más frecuente es la preparación prequirúrgica en el IV nivel de atención.

En relación con la estadificación prequirúrgica de la enfermedad, se logró establecer el estado clínico por VFL y radiología al momento del ingreso al estudio, esto es NFL con puntaje superior a siete en la escala de Lund-Kennedy (66,63%) corresponde a compromiso moderado y TAC en escala de Kennedy superior a III se ven en estadios bilaterales o difusos.

Tras el manejo quirúrgico, el porcentaje de recurrencia en los doce pacientes con seguimiento de seis meses fue 33% que se presentó de manera temprana entre el segundo y tercer mes aunque solo fue evidente en TAC posoperatorio a los seis meses en 25% de los pacientes, lo cual se puede interpretar como no significativa o equivalente a linfedema posoperatorio, lo que a su vez plantea la posibilidad de un sesgo de confusión.

El control de síntomas posoperatorios como obstrucción nasal, rinorrea y prurito fue excelente con escalas subjetivas por debajo de 3 (correspondientes a síntomas leves) en 75% de los casos. Este control sintomático resulta eficiente en el seguimiento posoperatorio de los pacientes en la medida que refleja su mejoría clínica pero no puede descartarse que corresponda al uso continuado de esteroide tópico nasal que es

recomendación general en poliposis nasal o inherente al mismo manejo quirúrgico.

Con los resultados obtenidos hasta ahora, la recomendación para manejo de síntomas posoperatorios con *montelukast* en pacientes con poliposis nasal se mantiene; esto en razón a que en conjunto con el esteroide tópico intranasal el control podría ser completo mejorando la calidad de vida. En relación con la recurrencia, los resultados son promisorios pero su utilidad solo será demostrable o rebatida al completar el seguimiento en la cohorte propuesta inicialmente.

Referencias

1. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:463-71.
2. Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis, and structure. In: Kennedy D, Bolger W. Diseases of the sinuses diagnosis and management. Hamilton : B.C. Decker; 2001.
3. Chiu AG, Kennedy DW. Surgical management of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: a review of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:486-489.
4. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:S35-S40.
5. Llorente JL, Martínez-Farreras A, Rodrigo JP et al. [Nasal polyposis: postoperative long term results (5 years) after endoscopic sinus surgery]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:102-9.
6. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope.* 2004;114:811-13.
7. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:274-79.
8. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:1966-72.
9. Klemi PJ, Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. *Rhinology.* 1980;18:19-24.
10. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci.* 1957;234: 269-80.
11. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl.* 1989;8:59-64.:59-64.
12. Wigand ME, Hosemann W. Microsurgical treatment of recurrent nasal polyposis. *Rhinol Suppl.* 1989;8:25-9.
13. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope.* 1990;100:343-48.
14. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy.* 1991;67:588-92.



CÁNCER DE TIROIDES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA, HOSPITAL DE SAN JOSÉ BOGOTÁ DC, 2000-2010

William Rojas G. MD*, John Jairo Vivas Díaz MD**

Resumen

El cáncer tiroideo es el más frecuente de cabeza y cuello, con incidencia anual de 5%, siendo tres veces más común en mujeres hacia la quinta década, con mayores complicaciones y recurrencia en los extremos de la vida.

Objetivos: describir la clínica e histopatología de los casos del servicio de endocrinología durante el período 2000-2010. **Método:** serie de casos, en 199 historias clínicas de cáncer de tiroides. **Resultados:** la edad promedio de diagnóstico fue 40 años (13-75), 34,1% mayores de 45 y mujeres en 86,9% (n 173); con sensación de masa 73,3% (n 146). El carcinoma papilar clásico se observó en 63,2% (n 126), seguido del folicular 26,6% (n 53). El tiempo mediano de seguimiento fue de cinco meses con RIQ de 2 a 18. En menores de 45 años la recaída a ganglios cervicales fue de 60,8% (n 46). En los mayores de 45, dieciséis presentaron recaída, 56% a ganglios y 37,5% a pulmón. **Conclusiones:** igual que otros reportes, el cáncer de tiroides fue más frecuente en mujeres, en la quinta década de la vida, con carcinoma papilar clásico. Las recaídas ocurrieron en ganglios cervicales y pulmón. Los estadios clínicos más severos se asociaron con tiempos de recaída más tempranos.

Palabras clave: cáncer de tiroides, características clínicas, tipo histológico, recaída.

THYROID CANCER: CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES SAN JOSÉ HOSPITAL ENDOCRINOLOGY DEPARTMENT BOGOTA DC. 2000-2010

Abstract

Thyroid cancer is the most common head and neck malignancy. With a yearly incidence of 5% features a three-fold increase in females approaching their fifties, with more severe complications and relapse in old and in very young patients. **Objectives:** to describe the clinical and histologic/pathological characteristics of cases seen at the endocrinology department during 2000-2010. **Method:** case series in 199 clinical records of thyroid cancer. **Results:** the mean age at diagnosis was 40 years (13-75), 34.1% were older than 45 and 86.9% (n 173) were females; 73.3% (n 146) felt a lump in the neck. Classical papillary carcinoma was found in 63.2% (n 126), followed by follicular carcinoma in 26.6% (n 53). The mean follow-up period was five months with an IQR of 2 to 18. In younger than 45 years of age patients relapse involved cervical lymph nodes in 60.8% (n 46). In older than 45, sixteen presented relapse, 56% involving lymph nodes and 37.5% involving lung. **Conclusions:** as seen in other reports, thyroid cancer was more common in females in their fifties with classical papillary carcinoma. Relapses involved cervical lymph nodes and lung. More severe clinical stages were associated with earlier relapses.

Key words: thyroid cancer, clinical features, histological type, relapse.

Fecha recibido: abril 20 de 2011 - Fecha aceptado: mayo 27 de 2011

* Docente investigador. Jefe del servicio de Endocrinología, Hospital de San José. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

** Médico internista. Residente II de Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El cáncer de tiroides, es la patología tumoral más frecuente en cabeza y cuello, con una incidencia anual de 5%, siendo aún no muy clara la razón por la cual el sexo femenino es tres veces más afectado, proponiéndose como factores de riesgo asociados el molecular (activación de oncogén ret), la raza blanca y la exposición a radiación externa en edad temprana. La aparición en personas jóvenes o después de la quinta década de la vida se asocia con mayores complicaciones y recurrencia.¹⁻³

La incidencia anual ha venido en aumento desde los años setenta pasando de 3.6 casos a 8.7 por 100.000 habitantes en 2002, dado por la mayor de la frecuencia de consultas a centros especializados y el empleo de métodos diagnósticos o de seguimiento en lesiones sospechosas que aumentan la oportunidad del diagnóstico en edad temprana.⁴

El carcinoma de tiroides se clasifica según su variedad histológica en papilar, folicular, medular, no diferenciado y primarios no tiroideos. Esta práctica permite catalogar al paciente en cuanto a pronóstico, sobrevida, posibilidad de curación y respuesta terapéutica.^{4,5}

El cáncer se sospecha ante la presencia de síntomas como disfonía, disfagia, sensación de cuerpo extraño en faringe, aumento o aparición de masa cervical y dolor.⁶ Puede también ser asintomático y evidenciado durante el seguimiento de una patología benigna como bocio multinodular, tiroiditis crónica y nódulo tiroideo solitario encontrado durante el estudio de alguna lesión cervical con sintomatología aguda o de crecimiento rápido, lo cual no se espera en la evolución de patologías benignas, lo que alerta al clínico para realizar estudios de imagen e histología por aspiración con aguja fina y así encontrar lesiones sugestivas o confirmatorias de naturaleza tumoral.⁴

Una vez hecho el diagnóstico por biopsia, el caso se lleva a evaluación interdisciplinaria con expertos en cirugía de cabeza y cuello, se realizan estudios de extensión en búsqueda de otras lesiones extratiroides

mediante imágenes diagnósticas y se procede después a la tiroidectomía total o parcial en casos de lesión de bajo grado. Luego de la intervención quirúrgica el manejo se define según el grado de compromiso tumoral y el tipo histológico.

La yodoterapia se emplea en carcinomas diferenciados dada su afinidad para generar ablación de los remanentes celulares. La quimio y la radioterapia se emplean en primera línea en casos de carcinoma indiferenciado o tratamiento de rescate en carcinomas diferenciados.^{3,4}

Los pacientes deben entrar en programas de seguimiento por especialistas en endocrinología, quienes inician la administración de levotiroxina, con el fin de reducir la estimulación de crecimiento de células las tumorales mediante la supresión de TSH (menor de 0,1 mU/l), mantener anticuerpos antitiroglobulina negativos y nivel de tiroglobulina menor de 2 ng/ml. Estos marcadores bioquímicos deben solicitarse de rutina por lo menos cada seis meses y según sus niveles deben correlacionarse con imágenes, siendo la ecografía de cuello la más empleada y a su vez de mayor sensibilidad a la hora de identificar y guiar estudios de extensión con ACAF en lesiones sospechosas de recaída o persistencia tumoral.^{4,7,8}

En el carcinoma medular el seguimiento se realiza con calcitonina y/o antígeno carcinoembrionario séricos, al igual que con ecografía de cuello u otro apoyo con imagen en el caso de ser necesario o ante la sospecha de recurrencia. El oportuno diagnóstico y la detección temprana de recaídas permite llevar a los pacientes a mayores períodos libres de enfermedad y el pronóstico depende de la clasificación histológica y el estadio clínico.¹

La recurrencia tumoral según la revisión de la literatura se ve en 23%, ocurriendo el 85% durante los cinco primeros años, con compromiso en orden de frecuencia del lecho tiroideo, ganglios cervicales, hueso y pulmón. La frecuencia de metástasis es mayor cuando existen factores de alto riesgo como una lesión tumoral inicial mayor de 2 cm, sexo masculino, compromiso vascular y capsular mayor del 25%, lesión calcificada o ubicación del proceso en el polo superior de la glándula tiroidea.^{6,9,10}

La intención de este trabajo consiste en contar con datos propios de la población que asistió a la consulta externa con diagnóstico de cáncer de tiroides, permitiendo así generar una idea aproximada a la realidad en cuanto a la epidemiología de esta patología y su recaída durante los seguimientos clínicos, bioquímicos e imagenológicos realizados.

Materiales y métodos

Diseño: serie de casos obtenidos de los registros de consulta externa de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides según codificación CIE 10 de C73X del servicio de endocrinología del Hospital de San José Bogotá DC, Colombia, entre enero de 2000 y enero de 2010. Se identificaron 409 historias clínicas, de las cuales 199 quedaron disponibles para el análisis por contener la descripción histopatológica confirmatoria de cáncer de tiroides (**Figura 1**).

Las variables clínicas fueron masa cervical, dolor, adenopatías, disfonía y disfagia. Se informaron los niveles de TSH, tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina, calcitonina, número de ecografías, rastreos con yodo radioactivo y cirugías realizadas.

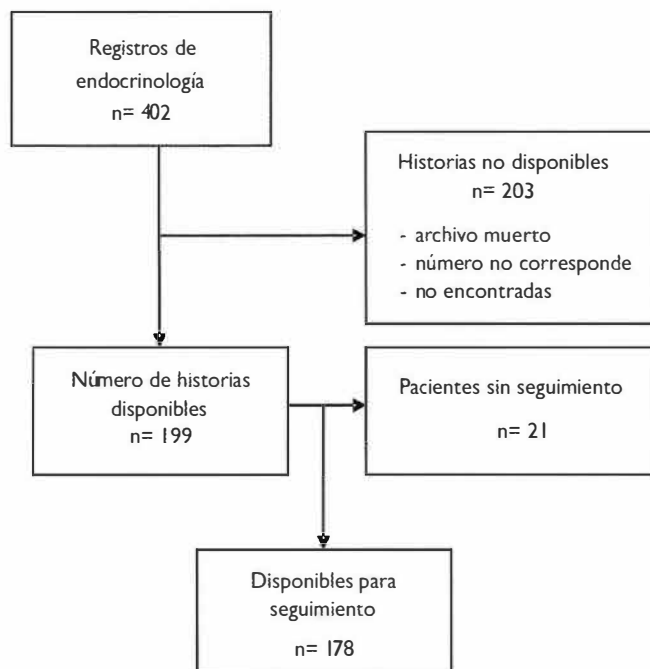


Figura 1. Identificación de registros para cáncer de tiroides.

La clasificación histopatológica se reportó según el tipo: carcinoma papilar clásico (con sus variedades folicular, célula alta y esclerosante), folicular, indiferenciado (anaplásico) y otros (Hurthle, linfomas, fibrosarcomas, teratomas y metastásicos a tiroides). Se empleó la definición del estadio clínico en cáncer bien diferenciado según la AJCC (*American Joint Committee on Cancer, Chicago, Illinois 2002*) en mayores de 45 años: estadio I (menor de 1 cm), II (mayor de 1 cm), III (según tamaño tumoral y compromiso ganglionar central), IVa,b (según tamaño, compromiso ganglionar cervical lateral o mediastinal), IVc (con metástasis sin importar tamaño tumoral ni compromiso ganglionar) y en menores de 45 años I (sin metástasis) y II (con metástasis). El sistema TNM es el diseñado por la Unión Internacional contra el Cáncer, que tiene en cuenta el tamaño tumoral, compromiso de ganglios y la presencia o no de metástasis.¹¹

A partir de los seguimientos documentados en las historias clínicas se describe la frecuencia de recaída definida por el aumento de marcadores bioquímicos como tiroglobulina mayor de 2 ng/ml, anticuerpos antitiroglobulínicos superiores a 20 UI/ml y calcitonina mayor de 27 ng/ml asociados o no con hallazgos clínicos y TSH fuera de rango terapéutico (> de 0.1 mU/l), independiente del tiempo en que se presente. Se definió recaída local o a distancia según su correlación con imágenes diagnósticas.

La investigación fue aprobada por el comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Los datos obtenidos se registraron en *EXCEL 2007*. Para el análisis descriptivo se utilizó el software *STATA 10*. Las variables cualitativas se reportan como frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas se resumen con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados

La edad promedio del diagnóstico de cáncer de tiroides fue de 40 años (13-75), 34,1% eran mayores de 45 años y evidente predominio del sexo femenino 86,9% (n 173). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la sensación de masa en 73,3% (n 146) y dolor en 7% (n 14); la presencia de ganglios al examen físico se

documentó en 15,2% de los casos (n 30). El carcinoma papilar (incluye el clásico y las variedades foliculares, de célula alta y esclerosante) fue el más frecuente en 94,9% (n 189). El 66,3% (n 132) se encontró en estadio I al momento del diagnóstico, en contraste con el estadio IV en el 2,5% (n 5). El 92,4% (n 184) recibió I¹³¹ como tratamiento complementario del carcinoma de tiroides (**Tabla 1**).

Cuando se analizó el número de intervenciones con I¹³¹ el 76,3% (n 152) requirió solo una sesión de consolidación, mientras que el 7,5% (n 15) no tenía indicación de I¹³¹. Un paciente con tipo histológico papilar clásico en estadio I requirió cinco sesiones (dosis acumulada de 769 mCi) debido a recaída temprana a los doce meses en ganglios cervicales y pulmón. Al 76,3% (n 153) se les realizó una cirugía y el 1,5% (n 3) requirieron cuatro intervenciones quirúrgicas (**Tabla 2**).

Durante el tiempo de seguimiento dejaron de asistir 21 pacientes quedando en realidad 178. (**Figura 1**). El tiempo mediano de seguimiento clínico, bioquímico e imagenológico fue de cinco meses. La frecuencia de recaída independiente del tipo histológico y el estadio clínico fue de 34,8% (n 62), que se definió desde el punto de vista bioquímico como tiroglobulina mayor de 2 ng/ml y se observó en 40% (n 62), de estos pacientes el carcinoma papilar, incluyendo todas las variedades, se evidencio en el 95%.

Al momento de la recaída, se encontró que el 66,1% (41) se localizó en ganglios cervicales, seguido del compromiso pulmonar con 22,5% (14). La distribución mostró que en el estadio I predominó la recaída local en ganglios 70% (n 40), en el estadio II el 60% (n5) en pulmón, el estadio III en ganglios cervicales en 66,6% (n12) y por último con un caso en cada grupo, el estadio IVa en pulmón y ganglios y IVc en pulmón (**Tabla 3**).

Cuando se distribuyeron los datos por grupo etario, llamó la atención que de los menores de 45 años que recayeron, el 60,8% (n 46) ocurrió en ganglios cervicales, en estadio clínico inicial I, el cual también se caracterizó por presentar el mayor número de pacientes operados e intervenidos con I¹³¹ con 67,1% y 79% (n 131).

Sin tener en cuenta el estadio clínico inicial, de los menores de 45 años, 46 pacientes recayeron siendo los ganglios cervicales los más afectados en 56,5%, 13% en el lecho quirúrgico, 15% en pulmón (incluyendo compromiso simultáneo a ganglios), 8,7% indeterminado y 4,3% a hueso. En cuanto a los mayores de 45 años con estadio clínico inicial III, al 53% (n68) se les había realizado una cirugía y al 55% (68) una intervención con yodo radioactivo. De los 16 pacientes que presentaron recaída independiente de su estadio clínico, el 56% ocurrió solo en ganglios, 37,5% en pulmón y 6,25% no se encontró localización por medio de imágenes. En el caso en que se halló un carcinoma medular el tiempo de recaída fue de tres meses, siendo el más temprano de los registros, y de los carcinomas papilares, las variedades esclerosante y de célula alta ocuparon el segundo y tercer lugares con 5 y 6.5 meses. El estadio IVc registró el menor tiempo de recaída (dos meses), mientras que el estadio clínico III aportó el mayor tiempo (24 meses) (**Tabla 4**).

Discusión

El cáncer de tiroides es la neoplasia de cabeza y cuello más frecuente, caracterizada por lenta evolución y alta probabilidad de curación cuando se diagnostica temprano. Al tener en cuenta los sistemas de estadificación y factores como radiación externa, género, bocio multinodular, antecedentes familiares de cáncer de tiroides, hallazgos histológicos como carcinoma papilar de célula alta, multicentricidad, necrosis e invasión temprana vascular linfática, o bien a órganos adyacentes o metástasis a distancia, se puede estimar la evolución y la probabilidad de recaída tumoral.^{2,4,12} El sexo femenino fue el más afectado en 86,9%, similar a lo reportado en la literatura mundial que oscila entre 80% y 90%.¹³

El tipo histológico más frecuente en la literatura es el papilar clásico entre un 80% a 85% en las diferentes series^{3,11} y en nuestro estudio sumando las variedades de carcinoma papilar alcanzó el 95%, folicular 1,5%, medular 1%, anaplásico 0% y otros tipos 2,5%, en contraste con otros reportes, en los cuales el anaplásico se ve en 1% y otros tipos como los metastásicos ocurren en menos de 1%.³ La diferencia en los resultados

Tabla I. Características de la población con cáncer de tiroides

	Menores de 45 años	5 y más años	Total
Pacientes	131 (65.8)	68 (34.1)	199
Sexo femenino, n (%)	115 (87.7)	58 (85.2)	173 (86.9)
Promedio edad de diagnóstico (DS)	33.2 (7.0)	53.7 (7.0)	
Comorbilidades, n (%)			
Tiroiditis	5 (3.8)	5 (7.5)	10 (5.0)
Diabetes mellitus	2 (1.5)	7 (10.2)	9 (4.5)
Lupus eritematoso sistémico	1 (0.7)	1 (1.47)	2 (1.0)
Síntoma principal al inicio de la enfermedad, n (%)			
Dolor	7 (5.3)	7 (10.2)	14 (7.0)
Sensación de masa	101 (77.1)	45 (66.1)	146 (73.3)
Disfonía	3 (2.2)	3 (4.4)	6 (3.0)
Otros síntomas *	10 (7.6)	7 (10.2)	17 (8.5)
Número de ganglios † n (%)			
0	105 (81.4)	61 (91.0)	166 (84.6)
1	8 (6.2)	2 (2.9)	10 (5.1)
2	11 (8.5)	3 (4.4)	14 (7.1)
3	4 (3.1)	0 0	4 (2.0)
4	0 0	1 (1.5)	1 (0.5)
6	1 (0.8)	0 0	1 (0.5)
Tipo histológico, n (%)			
Total carcinomas papilares			189 (94.9)
Papilar clásico	87 (66.4)	39 (57.3)	126 (63.2)
Papilar variedad folicular	33 (25.1)	20 (29.4)	53 (26.6)
Papilar variedad célula alta	5 (3.8)	3 (4.4)	8 (4.0)
Papilar variedad esclerosante	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (1.0)
Folicular	1 (0.7)	2 (2.9)	3 (1.5)
Medular	2 (1.5)	0 0	2 (1.0)
Anaplásico	0 0	0 0	0
Otros	2 (1.5)	3 (4.4)	5 (2.5)
Estadio, n (%)			
I	122 (93.1)	10 (14.7)	132 (66.3)
II	5 (3.8)	3 (4.4)	8 (4.0)
III	0 0	44 (64.7)	44 (22.0)
IV a	0 0	4 (5.9)	4 (2.0)
IV b	0 0	0 0	0 0
IV c	0 0	1 (1.4)	1 (0.5)
no clasificable	4 (3.0)	6 (8.8)	10 (5.0)
Tratamiento con I¹³¹	120 (91.6)	64 (94.1)	184 (92.4)
Recaída definida por tiroglobulina mayor de 2ng/ml ‡	17 (13.7)	8 (14.8)	25 (14.0)

* Otros síntomas: adrenérgicos, disnea, cambios en el peso, osteomalgias y tos.

† Ganglios identificados al examen físico inicial. Datos disponibles para 196 pacientes.

‡ Datos disponibles para 178 pacientes n=124 menores 45 años n=54 mayores=45 años.

Tabla 2. Número de intervenciones con I¹³¹ y cirugías según el estadio clínico

Estado clínico	I n 132	II n 8	III n 44	IV a n 4	IV c n 1	Indeterminados n 10	Total n 199 (%)
Número de intervenciones con I¹³¹							
0 †	14 (10.6)	-	-	-	-	1	15 (7.5)
I	97 (73.5)	6	38 (86.3)	3	-	8	152 (76.3)
2	14 (10.6)	-	2 (4.5)	-	-	-	16 (8.0)
3	3 (2.3)	1	2 (4.5)	1	-	1	8 (4.0)
4	3 (2.3)	-	1 (2.3)	-	1	-	5 (2.5)
5	1 (0.75)	1	-	-	-	-	2 (1.0)
6	-	-	1 (2.3)	-	-	-	1 (0.5)
Número de cirugías							
I	98 (28.7)	7	36 (81.8)	4	1	7	153 (76.8)
2	23 (17.4)	1	8 (18.2)	-	-	1	33 (16.5)
3	8 (6.0)	-	-	-	-	2	10 (5.0)
4	3 (2.3)	-	-	-	-	-	3 (1.5)

Tabla 3. Frecuencia y tipo de recaída (local o a distancia) según estadio clínico*

Estadio clínico									
	I n 40	II n 5	III n 12	IVa n 1	IV b n 1	IV c n 3	Indeterminado 62*	Total recaídas	%
Recaída local									
Lecho quirúrgico	5 (12.5)	1 (20.0)	2 (16.6)	0 0	0 0	0 0	1 (33.3)	9	(14.5)
Ganglios	28 (70.0)	2 (40.0)	8 (66.6)	1 (100.0)	0 0	0 0	2 (66.6)	41	(66.1)
Recaída a distancia									
Hueso	1 (2.5)	1 (20.0)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2	(3.2)
Pulmón	5 (12.5)	3 (60.0)	4 (33.3)	1 (100.0)	0 0	1 (100.0)	0 0	14	(22.5)

* Describe sobre el total de pacientes que presentaron recaída, n=62.

Tabla 4. Tipo histológico y tiempo en meses hasta la recaída

Tiempo de recaída, meses*			
Tipo histológico		Total registros	
Papilar clásico	18	(6-48)	43
Papilar folicular	16	(6-24)	11
Papilar célula alta	6.5	(3.5-10)	4
Papilar esclerosante	5	(5-5)	1
Medular	3	(3-3)	1
Otros	42	(24-60)	2
Estadio clínico			
I	13.5	(6-48)	40
II	12	(3-12)	5
III	24	(9-42)	12
IV a	11	(11-11)	1
IV c	2	(2-2)	1
Indeterminado	36	(3-120)	3

* Datos representan mediana y rango intercuartílico.

respecto a la ausencia de carcinoma anaplásico se debe a la falta de disponibilidad de registros y en cuanto a otros tipos se explica porque en este grupo se incluyeron los carcinomas de Hurthle.

En los pacientes del estudio al aplicar la clasificación TNM se halló que la mayoría, independiente del grupo etario y los factores de riesgo citados antes, el 68% (n 199) fueron catalogados como de bajo riesgo (estadios I y II), siendo similar a lo encontrado en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá DC, Colombia donde se reporta 73% de los pacientes en bajo riesgo.¹⁴ Los pacientes de mayor edad se clasifican en un estadio superior, siendo de alto riesgo para recaída local o a distancia.⁶ En este estudio, de los menores de 45 años el 3,8% (n 131) eran de alto riesgo (estadio II), mientras que en los mayores de 45 años fue 72% (n 68) para estadio III.

El tratamiento complementario farmacológico incluyendo yodoterapia, se realizó en nuestros pacientes con los mismos objetivos planteados en la literatura mundial (reducción de la capacidad de proliferación tumoral a corto y largo plazo, destrucción de los remanentes tumorales después de cirugía y lograr marcadores tumorales en un rango terapéutico), proponiendo así períodos libres de enfermedad, remisión completa y mejoría de supervivencia. Hay que tener en cuenta que el 20% de los casos tienen tiroglobulina suprimida y presentan lesión metastásica local, lo cual debe interpretarse al tiempo con los anticuerpos antitiroglobulina, dado que si estos son positivos pueden llevar a falsos negativos de tiroglobulina.^{4,9,15}

En nuestros pacientes la frecuencia de recaída fue de 34,8% (n 178), comparado con 21,8% del estudio realizado durante nueve años de seguimiento en el INC¹⁴, posiblemente porque en nuestro servicio contamos con pacientes provenientes de otros programas con tiempos variables de seguimiento en su EPS u otras instituciones, lo que puede llevar a limitaciones en la continuidad y eficacia de dichos programas.

Cuando hay recaída tumoral, el tipo histológico más común la literatura es el papilar clásico cercano al 70%

y su variedad folicular 27%;^{4,14} en este estudio el papilar clásico fue 69% (43) y el papilar variedad folicular en 18% (11) con tiempo de recaída reportado en mediana RIQ (rango intercuartílico) de 18 meses para el primero y 16 para el segundo. En cuanto a estadios clínicos, el I recayó a los 13.5 meses y el III a los 24 meses.

En el estudio se resalta la limitación que hubo para los reportes paraclínicos de seguimiento por la falta de disponibilidad de citas y otros trámites administrativos, lo que nos aportó pocos reportes paraclínicos, con tiempos de medición distantes y no correlacionables. Por tal motivo este trabajo abre el camino para el diseño de herramientas y mejores bases de datos de pacientes mediante un programa de seguimiento más sólido y estricto a la hora cumplir los requisitos de control y registro de los valores de los exámenes paraclínicos, lo cual permitirá en un tiempo no muy lejano la realización de un nuevo proyecto de investigación con datos y resultados más próximos a la realidad de la población que asiste al servicio de endocrinología.

Conclusiones

Al igual que otros reportes, el cáncer de tiroides se presentó con mayor frecuencia en mujeres, en la quinta década de la vida, con carcinoma papilar clásico. Las recaídas ocurrieron en ganglios cervicales y pulmón. Los estadios clínicos más severos se asociaron con tiempos de recaída más tempranos.

El cáncer de tiroides, así como en otras patologías oncológicas, debe contar con programas de seguimiento en instituciones especializadas y de amplia experiencia, con el fin de ayudar a la detección e instauración de medidas terapéuticas oportunas para el control de la enfermedad. Se debe contar con el respaldo de las EPS (entidades promotoras de salud) para ofrecer continuidad en dichos controles, oportunidad de atención, estimación de un pronóstico a corto, mediano y largo plazo según las diferentes clasificaciones y tratamientos disponibles.

Referencias

1. Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(5):440-44.
2. Jeong M, Jin YW, Yang KH, Ahn YO, Cha CY. Radiation exposure and cancer incidence in a cohort of nuclear power industry workers in the Republic of Korea, 1992-2005. *Radiat Environ Biophys.* 2010;49(1):47-55.
3. Kronenberg H, Melmed S. Williams tratado de Endocrinología. 11a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2008.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.
5. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin.* 2009 Mar-Apr; 59(2):99-110.
6. Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1728-35.
7. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(3):434-39.
8. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med.* 2004;24(1):29-47.
9. Al-Saif O, Farrar WB, Bloomston M, Porter K, Ringel MD, Kloos RT. Long-term efficacy of lymph node reoperation for persistent papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2187-94.
10. Gonzalez CC, Yaniskowski ML, Wyse EP, Giovannini AA, López MB, Wior ME. Cáncer de tiroides: estudio descriptivo retrospectivo. *Medicina (Buenos Aires).* 2006;66:526-32.
11. Gardner, D, Shoback, D. Greenspan basic clinical endocrinology. 8th ed. San Francisco: McGraw Hill; 2007.
12. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2009;145(1):100-05.
13. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1092-1100.
14. Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev. Col. Cancerol.* 2005;9(2):21-30.
15. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3402-07.



ANIRIDIA CONGÉNITA

Adriana Solano MD* , Juan F. DíazGranados MD**, Ángela Castillo MD***

Resumen

Objetivo: presentar un caso de aniridia congénita bilateral asociada con catarata e hipoplasia foveal y revisar la literatura existente. **Métodos:** revisión de la literatura y de la historia clínica de un paciente que consultó al Hospital de San José de Bogotá DC. **Conclusiones:** la aniridia es una alteración panocular, bilateral, muy poco frecuente que afecta la córnea, cámara anterior, iris, cristalino, retina, mácula y nervio óptico. Tiene una incidencia entre 1:64.000 y 1:100.000. Puede encontrarse de manera aislada o en asociación con otros síndromes, incluyendo el tumor de Wilms, anormalidades genitourinarias y retardo mental (síndrome de WARG).

Palabras clave: aniridia, nistagmus congénito, catarata congénita, hipoplasia foveal.

CONGENITAL ANIRIDIA

Abstract

Objective: to present one case of bilateral congenital aniridia associated with cataracts and foveal hypoplasia and conduct a review of available literature. **Methods:** a review of literature and clinical record of a patient who consulted Hospital de San José, Bogotá DC. **Conclusions:** aniridia is a rare panophthalmic disorder which involves the cornea, anterior chamber, iris, lens, retina, macula and optic nerve. Its incidence is between 1:64.000 and 1:100.000. It may occur alone or associated with other syndromes, such as Wilms tumor, genitourinary abnormalities and mental retardation (WARG Syndrome).

Key words: aniridia, congenital nystagmus, congenital cataract, foveal hypoplasia.

Fecha recibido: marzo 10 de 2011 - Fecha aceptado: junio 11 de 2011

* Médica oftalmóloga, subespecialista en oftalmología pediátrica y estrabismo. Hospital de San José. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia,

** Médico oftalmólogo, subespecialista en córnea y cirugía refractiva, Jefe del Servicio de Oftalmología, Hospital de San José. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

*** Residente I de Oftalmología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Paciente de sexo masculino de 22 años con antecedente de retardo en el desarrollo psicomotor, que presenta cuadro de mala agudeza visual en ojo derecho desde hace 19 años. Al examen físico se encontró agudeza visual 20/800 en ambos ojos, nistagmus horizontal bilateral, conjuntivalización de la córnea periférica y aniridia bilateral, opacidad subcapsular posterior densa en ojo derecho, pseudofaquia en ojo izquierdo con opacidad de cápsula posterior e hipoplasia foveal en ambos ojos.

Generalidades: la aniridia es la ausencia de una gran porción del iris. El término no es exacto debido a que una parte de la raíz del iris está siempre presente. En la mayoría de los casos es bilateral y cerca del 90% se asocia con otras malformaciones oculares, por lo que se considera un defecto panocular. En el 10% de los casos se encuentra aislada. Fue descrita por primera vez en 1818 por Barrata. Es una patología rara, con una incidencia entre 1:64.000 y 1:100.000 nacidos vivos. La morbilidad en la aniridia es con frecuencia elevada, por el compromiso de la visión y las alteraciones sistémicas asociadas en especial con el tumor de Wilms.

Genética: se puede presentar en tres formas como: 1) desorden autosómico, 2) delección cromosómica identificable y 3) caso esporádico en cerca de la tercera parte de los casos.¹⁻⁴ Cerca de dos tercios de las personas con aniridia tienen historia familiar, con herencia

autosómica dominante y por lo regular no se asocian con el tumor de Wilms.⁵ Los genes implicados en la oculogénesis son varios, pero sin duda los más importantes son los PAX6, que codifican para un factor transcripcional o proteína que interactúa con el DNA para regular la función de otros genes. El gen PAX6 está implicado en el desarrollo embrionario del ojo de numerosos animales, desde invertebrados como la mosca (*Drosophila melanogaster*) hasta los humanos. Se expresa también en el cerebro y el páncreas.^{1-4,6,7} Se sitúa en la región 11p13, donde se encuentra el gen AN2, responsable de la aniridia tipo II, que es la más frecuente. Contiguo se encuentran el gen WT1 responsable del tumor de Wilms y de las anomalías genitales, y otros implicados en el retraso psicomotor. La delección de todos estos genes origina un síndrome de genes continuos conocido como WAGR^{1-4,7,8} (Figura 1).

La alteración del gen PAX-6 también es responsable de otras malformaciones oculares como la anomalía de Peters, cataratas con distrofia corneana, hipoplasia foveal y ectopia pupilar.

Otros genes determinantes de la aniridia son el de la fosfatasa ácida que se encuentra en el brazo corto de cromosoma 2p distal (gen AN1- aniridia tipo I) y los genes PITX1 y PITX2.⁴ Se debe realizar estudio genético en casos de aniridia congénita aislada, sindrómica (síndrome de WAGR) o ante la presencia de cualquiera de los posibles fenotipos asociados a mutaciones en PAX6:

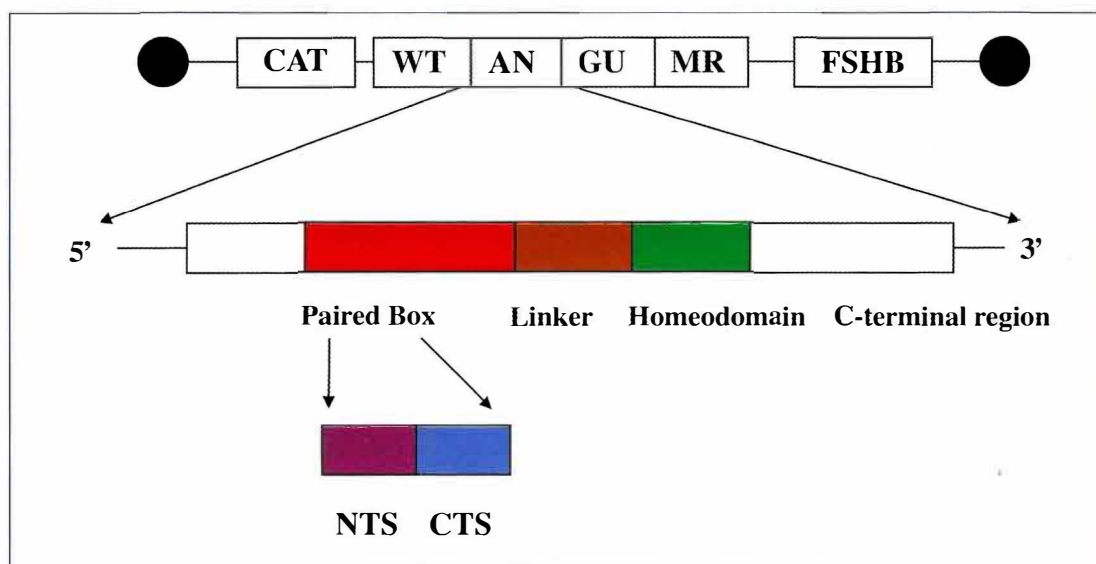


Figura 1. Síndrome de genes continuos.

anomalía de Peters, ectopia pupillae, hipoplasia foveal aislada o asociada con cataratas preseniles, queratopatía autosómica dominante relacionada con aniridia. Otras indicaciones menos frecuentes (y con resultado mutacional más improbable) son los colobomas (ocular o del nervio óptico) y la hipoplasia bilateral del nervio óptico. El estudio genético es imprescindible para conocer el riesgo de tumor de Wilms en los casos de aniridia congénita “de novo” y para realizar diagnóstico prenatal.⁷

Compromiso ocular

Agudeza visual: en general suele ser baja (niveles inferiores a 20/100, 20/200). Es secundaria debido a la hipoplasia foveal o del nervio óptico. La visión también se afecta por otras manifestaciones del síndrome como la queratopatía, la catarata congénita o glaucoma.^{1-3,5}

Motilidad ocular y visión binocular: la mayoría de los niños con aniridia tienen nistagmus, estrabismo, ambliopía o alteraciones de la fusión.^{1-3,5,9,10} El estrabismo es común, a menudo secundario a pérdida visual asimétrica o a anisometropía.⁵

Córnea: la queratopatía asociada a aniridia es secundaria a una deficiencia de células *stem* y tiene una incidencia del 20%.^{3,7} Los signos aparecen en la primera década de la vida con engrosamiento y vascularización de la córnea periférica que en forma gradual avanza hacia la región central hasta comprometer toda la superficie, resultando en erosiones recurrentes, ulceración y fibrosis subepitelial con descompensación de la córnea y opacificación^{1,3,11} (**Figura 2**). Por lo regular empeora después de cirugías que impliquen manipulación excesiva del limbo o de la aplicación de antimetabolitos para el tratamiento del glaucoma. El manejo de la queratopatía asociada con aniridia va desde lágrimas artificiales hasta trasplante de limbo y/o de membrana amniótica de acuerdo con el estadio de la misma.^{3,7}

El grosor del estroma corneano en los pacientes con aniridia congénita es mayor que el de la población normal. Brandt, Whitson y colaboradores describieron el espesor corneano central entre 630 y 690 micras en los pacientes con aniridia congénita, frente a 550 micras de media en un grupo control de población normal.^{12,13} Este dato debe

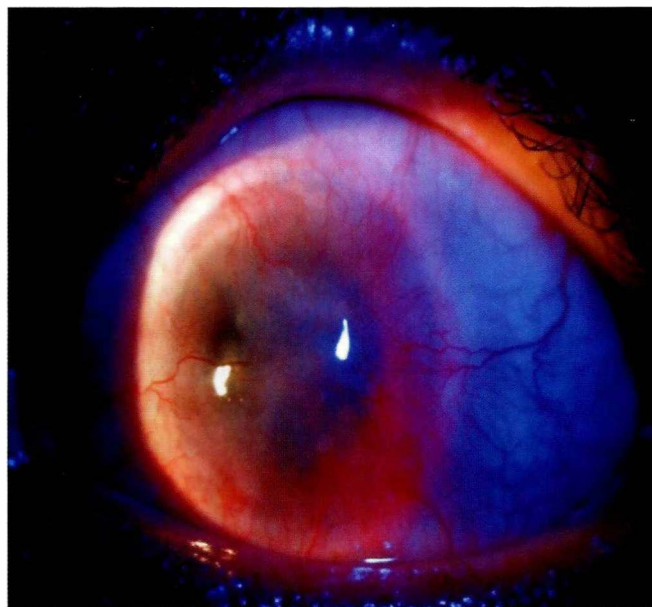


Figura 2. Deficiencia de limbo.

tenerse en cuenta al realizar mediciones de la presión intraocular. La microcórnea también puede asociarse con aniridia.^{14,15}

Glaucoma: la incidencia de glaucoma en la infancia de los pacientes con aniridia varía entre el 6% y 75% aumentando con la edad. Se produce debido a una migración progresiva de la raíz del iris hacia el ángulo iridocorneal, creando una obstrucción del trabéculo por la formación de sinequias. La severidad del glaucoma guarda relación con el grado de malformación del ángulo. Es muy raro que aparezca en la primera década de la vida, es en la segunda cuando surge la enfermedad ya que la migración anterior del iris es progresiva. En el recién nacido el ángulo está abierto, pero ya se pueden visualizar finos procesos y adherencias entre el estroma del iris y la malla trabecular (como si fueran sinequias), dando un aspecto “en dientes de sierra” entre la periferia del estroma del rudimento de iris, el espón escleral y la banda ciliar de la malla trabecular. A lo largo de los años estas “adherencias” aumentan su consistencia, grosor y pigmentación y originan una migración anterior de la parte periférica del rudimento de iris cerrando el ángulo antes visible.

Existen también casos, aunque escasos, de pacientes con aniridia y ángulos abiertos que desarrollan glaucoma en la edad adulta.^{1,3,11,16} Una vez se desarrolla el glaucoma

en los pacientes con aniridia con frecuencia es refractario al tratamiento médico y quirúrgico. La trabeculectomía, la trabeculotomía, la goniotomía y la trabeculoplastia con laser argón ejercen poco control en la presión intraocular del glaucoma por aniridia (**Figura 3**). El tratamiento con procedimientos ciclodestructivos y los implantes de *Molteno*, están asociados con altas tasas de complicaciones y por eso no son una buena opción como terapia inicial. La gonioscirugía profiláctica en pacientes con cambios tempranos a nivel angular es efectiva en prevenir o retardar la presentación del glaucoma. Swanner, Walton y Chen afirman que sin gonioscirugía profiláctica se puede esperar glaucoma en la mitad de los pacientes con aniridia y es difícil de controlar.¹⁷

Cristalino, alteraciones de la posición: la subluxación del cristalino (ectopia lentis) es también frecuente en la aniridia. Se ha estimado que ocurre en al menos la mitad de los ojos y casi siempre consiste en un desplazamiento hacia arriba. En 1947 Beattie¹⁸ describió la subluxación superior en 12 casos de una familia de 28 miembros con aniridia, así como un riesgo mucho mayor de glaucoma en los casos con subluxación del cristalino.^{7,19} Es posible que esta última favorezca la formación de adherencias en el ángulo por los movimientos del cristalino. Así mismo, la debilidad zonular podría estar relacionada con anomalías más severas del ángulo. La degeneración de la zónula en la aniridia es posible que se deba a la alteración (hipoplasia) del cuerpo ciliar, aspecto que ha sido valorado en la clínica mediante biomicroscopía

ultrasónica, en donde se aprecia que las opacidades corticales en los cristalinos subluxados tienden a desarrollarse más en el sector con mayor defecto zonular.²⁰ Otra alteración del cristalino es la presencia de adhesión queratolenticular, la cual se ha descrito asociada con aniridia y catarata. Es posible que se trate de un cuadro de disgenesia del segmento anterior similar a la anomalía de Peters, la cual también se ha relacionado en algunos casos con el gen Pax6²¹ (**Figura 4**).

Catarata: La aniridia se asocia con cataratas en un 50% a 85% de los pacientes. Tienen morfología variable y se describen como polares, corticales, subcapsulares, lamelares y más raro nucleares. Es típico que existan desde el nacimiento pequeñas opacidades, las cuales no suelen causar un serio compromiso de la visión. En la mayoría de los casos, las opacidades progresan durante las dos primeras décadas de la vida hasta transformarse en cataratas subcapsulares, lamelares o corticales⁷ (**Figura 5**). Cuando las cataratas congénitas comprometen la visión, se recomienda su extracción antes de los tres meses para evitar el nistagmus por privación sensorial. Sin embargo, no es fácil determinar el pronóstico visual debido a las demás alteraciones oculares asociadas.⁷ Estudios histológicos realizados en la cápsula anterior de pacientes con catarata y aniridia han encontrado que ésta es muy frágil,^{3,22,23} la posible finura o fragilidad capsular correspondería a disminución del

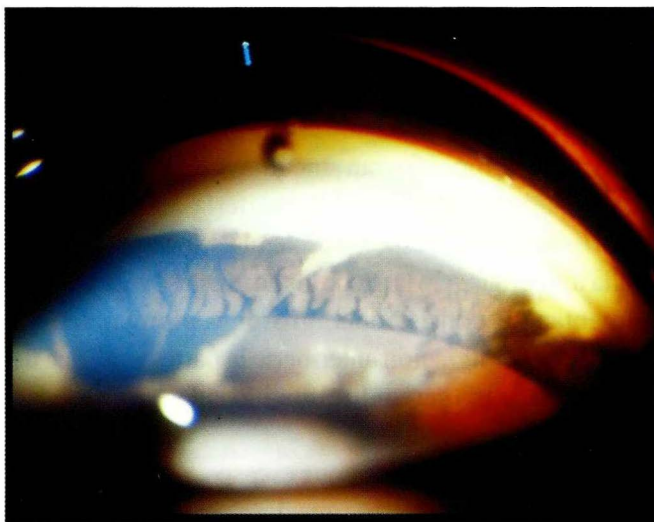


Figura 3. Remanente de iris en gonioscopia.

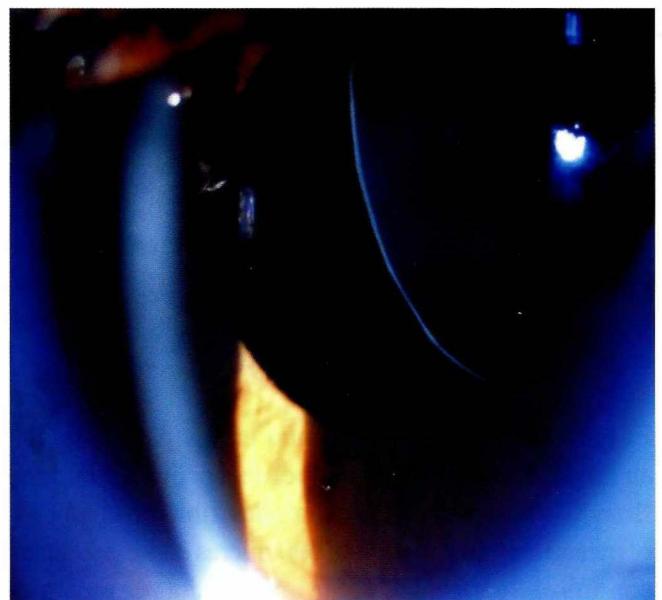


Figura 4. Luxación del cristalino.

colágeno tipo IV, laminina, entactina, proteoglicano de heparansulfato y fibronectina. La cirugía de catarata con aniridia es complicada debido a las alteraciones patológicas asociadas como opacidades corneanas y cápsula frágil.³ Además se debe realizar reconstrucción de iris y pupila.²² También se han descrito complicaciones asociadas con el implante de lentes intraoculares en el sulcus ciliar. Se ha observado en estos ojos una alteración crónica de la barrera hematoacuosa (BHA) y se han postulado varias hipótesis para explicar dicha alteración:⁷

- el contacto de las hápticas y el diafragma del lente con los remanentes uveales puede producir irritación crónica
- el implante accidental de las hápticas del lente en el ángulo; un apoyo inadecuado en el ángulo iridocorneal favorecerá una mayor disfunción de la trabecular ya alterada, por ello se recomienda la práctica habitual de gonioscopia intraoperatoria para confirmar el correcto posicionamiento de las hápticas
- mayor movilidad del lente si se fija en el sulcus
- la barrera hematoacuosa en los ojos anirídicos podría ser más vulnerable a cualquier traumatismo en comparación con un ojo normal, la alteración crónica de esta barrera repercute sobre la presión intraocular y aunque el glaucoma es un problema intrínseco a la aniridia congénita, la alteración de la BHA puede favorecer su aparición o acelerar su progresión

Otras complicaciones asociadas con la alteración crónica de la BHA son inflamación crónica que puede condicionar la necesidad de emplear corticoides tópicos durante meses, pérdida progresiva de células endoteliales y edema macular microquístico. Por último, también se puede presentar el síndrome de fibrosis anterior progresiva.^{7,24} Los hallazgos iniciales incluyen la aparición de finas membranas que cubren las superficies anterior y posterior del lente intraocular (LIO), con posterior fibrosis y contracción de la cápsula provocando el desplazamiento anterior del LIO, todo esto en ausencia de inflamación observable en la clínica. Hallazgos tardíos incluyen el desarrollo progresivo de fibrosis con extensión anterior de la membrana, originando un mayor desplazamiento e inclinación del lente hacia la córnea y el cuerpo ciliar, causando hipotonía y desprendimientos traccionales de la retina. Un posible mecanismo para el desarrollo del

síndrome de fibrosis anterior anirídico es el contacto o la proximidad de los lentes intraoculares con los vasos inmaduros del iris rudimentario de los ojos con aniridia congénita. Es aconsejable un seguimiento estrecho de aquellos pacientes con lentes intraoculares o a los que se les han realizado múltiples cirugías. El tratamiento incluye membranectomía precoz con el fin de prevenir las complicaciones asociadas con la extensión anterior y posterior de dicha fibrosis.⁷

Iris: la ausencia de iris está relacionada con disminución de la agudeza visual y fotofobia. Hay dos teorías de por qué no se desarrolla en forma apropiada; la ectodérmica, sugiere que la cúpula óptica no se desarrolla por completo y la mesodérmica hace relación a una alteración en la migración o proliferación de los elementos mesodérmicos^{2-6,9,10} (**Figura 6**). Se han ideado varias técnicas para el manejo de los síntomas secundarios a aniridia. Estas incluyen la cirugía de párpados, el uso de lentes de contacto de colores, tatuaje corneano y el implante de iris artificial. La más reciente es el uso de lente intraocular con diafragma de iris negro, para corregir la aniridia, congénita y traumática.²⁵ El implante de iris artificial fue introducido en Europa en 1994 por Reinhard y col.²⁶ usando un lente intraocular con diafragma iridiano negro para el tratamiento de la aniridia congénita. Después Rosenthal presentó el primer implante de iris artificial a través de una pequeña incisión en córnea para el tratamiento de la disgenesia iridiana⁷ (**Figura 7**). Si bien es sabido que varios factores influyen en la baja visión de los pacientes anirídicos, la fotofobia es un síntoma



Figura 5. Catarata congénita y aniridia.

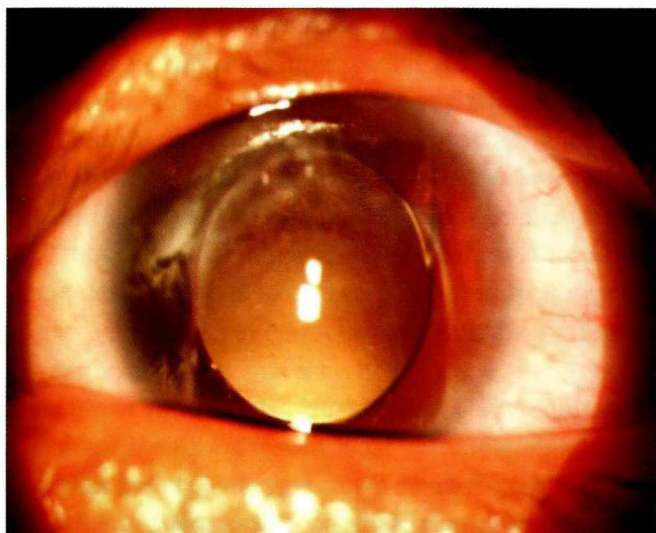


Figura 6. Lente intraocular y aniridia.

importante. La principal ventaja de poder insertar junto con el lente intraocular un dispositivo que actúe como iris artificial es que se va a reducir la cantidad de luz que entra en el ojo, con disminución de la fotofobia, mejoría en la profundidad de foco y menos aberraciones esféricas y cromáticas relacionadas con el borde del lente.²⁷

Retina y nervio óptico: el 10% de los pacientes presenta grado variable de hipoplasia del nervio óptico que puede cursar sola o asociada con hipoplasia foveal (50% de los casos). Se asocia con nistagmus pendular horizontal en la mayoría de los pacientes.^{5,10} La hipoplasia del nervio óptico es una anomalía congénita no progresiva, segmentaria o difusa, por lo regular bilateral. Se caracteriza por disminución del número de axones y células ganglionares de la retina con integridad de los elementos mesodérmicos de soporte glial del nervio óptico. En cortes histopatológicos, las células ganglionares y las fibras del nervio óptico están disminuidas en número, pero las capas externas de la retina son normales.^{28,29} A la oftalmoscopia se observa una papila pequeña (mitad o tercio del tamaño normal) y de coloración grisácea pálida. Es característico, aunque inconstante, el signo del doble anillo, consistente en un halo blanco-amarillento de hipopigmentación peripapilar causado por atrofia coriorretiniana concéntrica, rodeado a su vez de otro anillo de hiperpigmentación. A pesar del pequeño tamaño del disco, los vasos sanguíneos retinianos suelen tener un calibre normal, aunque pueden ser tortuosos.^{5,7,9,28-30} La hipoplasia foveal es un signo cardinal en la aniridia y se

caracteriza por una disminución o ausencia del reflejo foveal, una persistencia anormal de vasos en la zona avascular central y una cierta disminución de la pigmentación macular, observándose que la iluminación con luz azul no muestra el oscurecimiento central del pigmento de la mácula lútea.²⁹ Estas anomalías foveales existen desde el nacimiento y en ocasiones permiten establecer el diagnóstico de aniridia en los casos leves.² No parece existir relación entre la cantidad de iris e hipoplasia foveal. La aniridia también se asocia con desgarros retinianos y desprendimiento de retina.^{3,9,31,32}

Síndromes asociados: la aniridia puede asociarse con enfermedades sistémicas; hasta 30% con tumor de Wilms, 5% con anomalías genitales y en 7% puede verse retraso mental.¹⁰ Dentro de los síndromes asociados se encuentran:

- El WAGR / WAGRO o de genes contiguos mencionado antes.
- El de Gillespie que cursa con aniridia parcial, ataxia cerebelosa y retraso mental.^{3,6,9}
- El de Rieger que presenta disgenesia de iris y/o cámara anterior asociado con anomalías dentarias, malformaciones óseas, cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso central. El defecto de este

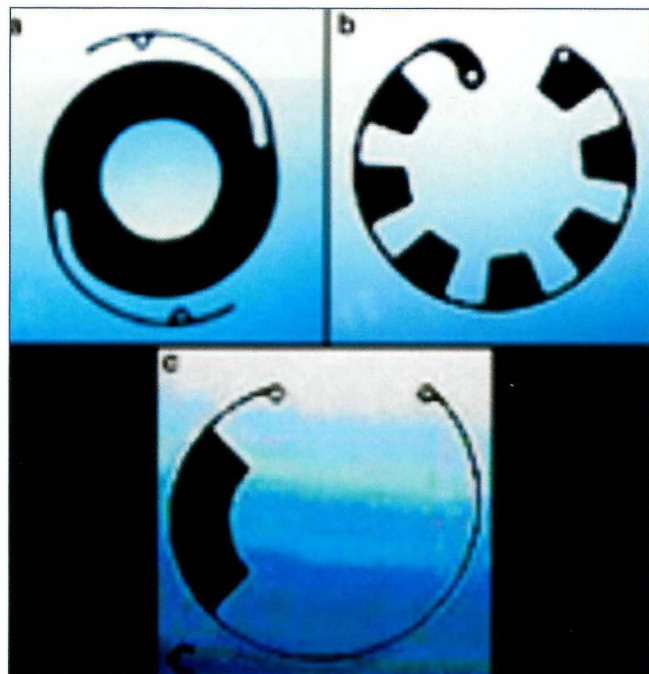


Figura 7. Lente intraocular con diafragma negro.

síndrome se encuentra en el gen PITX1 brazo largo del cromosoma 4 (4q25q26) y también hay otro gen PITX2 en el cromosoma 13.^{2,4}

Se ha descrito también una familia con agenesia e hipoplasia de rótula.^{4,10} La aniridia puede verse sin ser un signo determinante en otros síndromes como la trisomía 13-síndrome de Patau, que presenta malformaciones cerebrales, faciales, cardíacas y renales que conducen rápido a la muerte. También en la trisomía parcial del cromosoma 12 y otras situaciones como el síndrome cerebro-ocular-genital, la aciduria láctica, el síndrome de Chadaverian-Kaplan y patrones malformativos únicos.^{2,3,5,6,10}

Conclusiones

Nuestro caso es un paciente con aniridia congénita asociada con alteraciones en la córnea, cristalino y retina. A pesar de la alta incidencia reportada en la literatura, no se encontró glaucoma. La única afección sistémica que se halló fue el retraso en el desarrollo psicomotor. Debido a que la aniridia es una patología que afecta el globo ocular de manera total, es muy importante realizar un examen detallado, oportuno y continuo para preservar la función visual y llevar a cabo un manejo interdisciplinario por encontrarse asociada con múltiples síndromes.

Referencias

- Brauner SC, Walton DS, Chen TC. Aniridia. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48(2):7985.
- Ivanov I, Shuper A, Shohat M, Snir M, Weitz R. Aniridia: recent achievements in paediatric practice. *Eur J Pediatr* 1995; 154(10):795-800.
- Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(7):708-715.
- Churchill A, Booth A. Genetics of aniridia and anterior segment dysgenesis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(7):669-673.
- Tasman William JE. Congenital malformations of the eye. En: Duane's clinical ophthalmology on CD-ROM. 1999. Chapter 40.
- Davis LK, Meyer KJ, Rudd DS, Librant AL, Epping EA, Sheffield VC et al. Pax6 3' deletion results in aniridia, autism and mental retardation. *Hum Genet* 2008; 123(4):371-378.
- Álvarez J, Gris O, Pérez J. Protocolo de actuación en pacientes con aniridia. Asociación española de aniridia. 2009. p. 1-213.
- Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005; 116(4):984-988.
- The eye M.D Association. Aniridia. En: Pediatric ophthalmology and strabismus. American Academy of Ophthalmology. 2003-2004. Chapter XX.
- Asociación Española de Aniridia. Exposición aniridia. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2009. Disponible en: <http://www.aniridia.es>.
- Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Martinez-Garchitorena J. [Congenital aniridia keratopathy treatment]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(8):435-444.
- Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 348-350.
- Whitson JT, Liang C, Godfrey DG, et al. Central corneal thickness in patients with congenital aniridia. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 221-224.
- Sugar J. Congenital stem cell deficiency. En: Holland EJ, Mannis MJ, eds, Ocular Surface Disease: Medical and Surgical Management. New York, Springer-Verlag, 2002; 93-99.
- Beattie PH. A consideration of aniridia, with a pedigree. *Br J Ophthalmol* 1947; 31:649.
- Moreker M, Parikh R, Parikh SR, Thomas R. Aniridia associated with congenital aphakia and secondary glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):313-314.
- Swanner JC, Walton DS, Chen TC. Prevention of aniridic glaucoma with goniosurgery. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44(1):67-71.
- Beauchamp GR. Anterior segment dysgenes keratolenticular adhesion and aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978; 17:55-8.
- David R, MacBeath L, Jenkins T. Aniridia associated with microcornea and subluxated lenses. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:118-121.
- Hou ZQ, Hao YS, Wang W, et al. Clinical pathological study of the anterior lens capsule abnormalities in familial congenital aniridia with cataract. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005; 37:494-497; Chinese.
- Neuhann IM, Neuhann TF. Cataract surgery and aniridia. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(1):60-64.
- Tsai JH, Freeman JM, Chan C, Schwartz GS, Derby EA, Petersen MR, Holland EJ. A progressive anterior fibrous syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 (6): 1075-1079.
- Sundmacher R, Reinhard T, Althaus C. Black diaphragm intraocular lens in congenital aniridia. *Ger J Ophthalmol* 1994; 3:197-201.
- Reinhard T, Engelhardt S, Sundmacher R. Black diaphragm aniridia intraocular lens for congenital aniridia: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26(3):375-381.
- Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Cionni RJ, Cohen JS, Osher RH. Prosthetic iris implantation for congenital, traumatic, or functional iris deficiencies. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1732-1740.
- Traboulsi EI. Optic nerve malformations. En: Huang D, Kaiser PK, Lowder CY, Traboulsi EI. Retinal imaging. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2006; 591-593.
- Kline LB. Optic nerve disorders. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1996.
- Kanski JJ, Damato B, Tanner V, Milewski SA. Diseases of the ocular fundus. Edinburgh, Elsevier Mosby, 2005.
- Dowler JG, Lyons CJ & Cooling RJ (1995): Retinal detachment and giant retinal tears in aniridia. *Eye* 9: 268-270.
- Tagle RC. Congenital, developmental, and degenerative disorders of the iris and ciliary body. En: Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology: basic sciences. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 1151-1175.
- Okamoto F, Nakano S, Okamoto C, Hommura S, Oshika T. Ultrasound biomicroscopic findings in aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:858-62.
- McGuire DE, Weinreb RN, Goldbaum MH. Foveal hypoplasia demonstrated in vivo with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (1): 112-4.

REPERTORIO DE ANTAÑO

BUBÓN DE VÉLEZ

Por el Doctor Antonio Peña Chabarría
De Bogotá

Sinónimos: en Colombia: úlcera de la nariz, de Chinácota. Picadura de pito Prieto. Úlcera de Pamplonita. Reuma. Reuma gálica en Venezuela. En el Brasil, úlcera de Baurú. Úlcera de Avandava. Úlcera del Noroeste (San Pablo). Espundia, según Escomel, en el Perú.

Definición: - A la definición de los doctores Moisés Matéus y Adán Franco, en comunicación que luego nombraré, «enfermedad crónica, infecciosa, caracterizada por dos períodos, el primero constituido por la formación de úlceras en distintas partes del cuerpo, que una vez curadas o aún en evolución, son seguidas por un segundo período de ulceración en las fosas nasales, faringe y laringe» puedo agregar: enfermedad de naturaleza blastomycótica, caracterizada, desde el punto de vista anatómico, por reacción especial e inconfundible.

Historia

No he podido darme una explicación satisfactoria del motivo que hiciera dar a los habitantes de las comarcas infectadas el nombre de bubón a las manifestaciones nasofaríngeas de la enfermedad pues creo aventurado suponer que tenga su origen en la palabra buba, con la que se denomina en Colombia a la framboesia. Esta última entidad, abundante en los lugares donde se localizó la inmigración negra, no tiene semejanza con la enfermedad, pues aun cuando muchos quisieran impresionarse por el hecho de existir la framboesia en once municipios de la Provincia de Vélez, según

comunicación del Director de Higiene del Departamento de Santander, es allí enfermedad de reciente aparición, como lo es también en muchos otros lugares de la República.

Por nociones históricas tomadas de estudios que más adelante nombraré, que consultan la opinión de algunos médicos y personas extrañas a la medicina, el bubón no era conocido en el Departamento de Santander antes del año de 1880¹. Se afirma que su aparición coincidió con la época en que por la explotación de la quina multitud de gentes se internaron en las agrestes selvas de las vertientes del Opón, del Carare, así como de las del Arauca, lugar este último donde probablemente se infectó uno de los enfermos por mí examinados. Esta opinión tiene como fundamento el haberse observado algunos individuos que contrajeron la enfermedad tiempo después de haber permanecido en aquellos bosques, propagándola luego, por contagio, a los lugares en que hoy existe.

El doctor Pedro María Ibáñez, en sus Memorias para la historia de la medicina en Santafé de Bogotá, el doctor Manuel Uribe Ángel en sus Apuntes sobre la historia de la Medicina en Antioquia, no mencionan en sus hermosos capítulos nada sobre la enfermedad. Igualmente sucede en la obra de uno de los primeros cronistas del Nuevo Mundo, el Capitán Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdés en su Historia General y natural de las Indias, islas y tierra firme del mar Océano, libro que se encuentra en la Biblioteca Nacional y que tiene preciosísimas anotaciones de las enfermedades indígenas en Colombia.

* Tomado de Repertorio de Medicina y Cirugía volumen XIV No. I de octubre de 1922.

¹ Doctores Matéus y Franco. Memoria presentada al Primer Congreso Médico Nacional. 1893.

No creo equivocarme al suponer que la enfermedad existente en el Perú y en el Brasil se extendiera, traída por las tribus que emigraban a las llanuras de la parte oriental de Colombia, de donde la tomaron, llevándola a las poblaciones donde es hoy endémica, los individuos que por cualquier motivo se internaron en los bosques de esas regiones.

Que enfermedades de aspecto semejante al de la blastomycosis y leishmaniosis existieran en los indígenas de la América del Sur antes de la conquista española es admitido por muchos investigadores peruanos y argentinos. A esta deducción se ha llegado por el estudio de los huacos peruanos, y vasos encontrados en tumbas del imperio incásico; esos autores han querido ver en las mutilaciones notables de la nariz de los morracos una representación de lesiones horrorosas producidas por enfermedades. Otros investigadores son adversos a esta tesis, y entre ellos Ricardo Palma, en el Congreso Internacional de Americanistas reunido en Londres en 1912, sostuvo que las lesiones que se representan en los vasos peruanos no son sino mutilaciones que usaban los indígenas como pena para castigar a los delincuentes.

Algunos cronistas españoles se ocuparon de una enfermedad común entre los indios, que por el aspecto repugnante de los pacientes llamó la atención de los conquistadores. El cronista Pizarro dice: «Estos Andes son unas montañas muy espesas altas arboledas, todo el año llueve en ellas, poco o mucho en estos Andes. Hay en algunas partes algunos pocos indios poblados y tan pocos, que no llegan a 200 los que hasta ahora se han visto. Estos indios entendían en criar una yerba que entre ellos se llamaba coca para los señores, como ya tengo dicho, y ahora en este tiempo hanse dado muchos españoles a hacer heredades della por ser la cosa que entre estos naturales más vale y más precisan, que yo creo que cada año hay de contratación más de seiscientos mil pesos desta yerba, y ha hecho a muchos hombres ricos y plega a Dios que no sean pobres en las ánimas, porque, según se dice, los naturales que en este trato mueren, digo los que entran en los Andes, que les da un mal en las narices, a manera de mal de Santo Antón que no tiene cura; aunque hay algunos

remedios para entretenerlos, al fin les vuelve y los mata. Esto da a todos los indios como no sean naturales, nacidos y criados en estos Andes, y aun a los que nacen en ellos les toca a algunos este mal, y por esta causa hay tan pocos.»

Se discutió luego si la enfermedad que se presentaba en los indios suramericanos eran simples manifestaciones leprosas. Hoy está perfectamente aceptado que la lepra no tocaba a los indígenas en la época precolombina, y a fortalecer esta opinión uno de los que más contribuyó fue el doctor Juan de Dios Carrasquilla, quien negó rotundamente en el Congreso Internacional de Lepra, reunido en Berlín en 1897, la presencia de la lepra en las tribus de América.

D. Vicente Restrepo termina uno de sus artículos publicado en el Repertorio Colombiano del año de 1899, titulado: ¿Fue conocida la lepra en América antes del descubrimiento? Con las siguientes palabras: «Puesto que en las figuras humanas representadas en los vasos indígenas no se reconoce la lepra, dejo a los profesionales que resuelvan si ven en ellas mutilaciones artificiales o alguna enfermedad desconocida.»

Los datos anteriores los he logrado consultando numerosas obras, y en esa labor ha sido preciosísima la dirección del doctor Miguel Triana, a quien doy gracias expresivas. No quiero hacer sino una consignación, la interpretación la hará el lector.

La primera descripción clínica, la más completa y acabada talvez, fue hecha por los doctores Moisés Matéus y Adán Franco, en un trabajo presentado a la Sección de patología del primer Congreso Médico Nacional, reunido en el año de 1893. Esta memoria, que permanece inédita, la he consultado en los Archivos de la Academia de Medicina, suministrada galantemente por el doctor Pablo García Medina. Después de una descripción prolija del aspecto clínico y la evolución de la enfermedad llegan a conclusiones que transcribo, porque acerca de ellas se escribió, rebatiéndolas, una tesis de grado: «1.º La enfermedad que hemos descrito es una entidad patológica Sui generis enteramente distinta de la sífilis y de la escrófula y no clasificada aún.»

En el año de 1895 presentó su grado el doctor José de Jesús Cadena con una tesis titulada «Diagnóstico del Bubón de Vélez», en que rebate la conclusión de los doctores Matéus y Franco y conceptúa, haciendo la transcripción de descripciones clásicas y adaptándolas a las manifestaciones de la enfermedad, que el bubón de Vélez «es una lesión tuberculosa de la piel y de las mucosas vecinas de ésta.» El doctor Cadena en el curso de su tesis no da sino argumentos de clínica y ninguno de ellos está corroborado por la experimentación.

Dos años más tarde, la Academia de Medicina, previa lectura del brillante informe rendido por uno de los profesores más salientes de la Facultad, estudió el trabajo que a ella presentaba el doctor Roberto Azuero², titulado Bubón de Vélez, que tiene entre sus conclusiones la de que «la enfermedad es una entidad especial y específica. Su fisonomía sui generis y sus rasgos característicos la separan del cáncer, de la escrófula, de la sífilis y de todas las enfermedades con las cuales tiene punto de contacto en algunas de las épocas de su evolución.»

En el año de 1898 abandonaba la Facultad y presentaba el doctor Samuel S. Pinto su estudio de grado titulado «Bubón de Vélez.» En él simpatiza con las aseveraciones de los doctores Matéus, Franco y Azuero, y resume las primeras investigaciones bacteriológicas intentadas sobre la materia en el país. El doctor Pinto dice que por los exámenes bacteriológicos que hizo en asocio de los doctores Gabriel Camero e Hipólito Machado le es permitido afirmar: «El bubón de Vélez es una entidad patológica especial, producida probablemente por un diplococo que encuentra medios apropiados para su desarrollo en la mucosa de las vías aéreas».

La Gaceta Médica, órgano de la ya extinguida Sociedad de Medicina, publicó en 1910 algunas investigaciones del doctor Jorge H. Tascón, resumidas en una monografía que él tituló «Ensayo bacteriológico sobre el bubón de Vélez.» Hace constar ese distinguido médico vallecaucano que jamás halló el bacilo de Koch en los enfermos atacados del bubón, y en el curso de su trabajo, que he leído con suma atención, describe un bacilo

encontrado en ocho casos que él examinó, y con argumentos que bacteriológicamente son muy aleatorios, sostiene que el microorganismo por él encontrado es distinto del pneumobacilo de Friedlander y del bacilo de Frisch, de dudosa especificidad en el rinoescleroma. Los dos últimos apartes de sus conclusiones facultan el comentario que acabo de hacer. «El bacilo que hemos descrito con el nombre quizá impropio de bacilo del bubón de Vélez es, según parece, una nueva especie bacteriana. No podemos afirmar que desempeñe un papel específico en el bubón de Vélez. Hay necesidad de nuevas investigaciones para fijar un verdadero valor patogénico.»

En el año próximo pasado un distinguido estudiante de la Facultad, mi compañero don Marcos Cristancho Leal se ocupó del asunto en trabajos de laboratorio.

El Profesor Celso Jiménez López acaba de hacer una comunicación a la Academia de Medicina en que resume con lujo de detalles su experiencia adquirida en distintos puntos de los Departamentos infectados y algunos de los trabajos por mí efectuados.

Como la blastomycosis, lo mismo que la leishmaniosis en su principio atacan la piel, y como en mi sentir, en la descripción clínica de las lesiones iniciales se confundieron, sin motivos para su diferenciación, las ulceraciones pertinentes a una y otra enfermedad, apunto aquí también lo escrito en el país desde el año de 1889, en que el doctor Indalecio Camacho, en su tesis de grado, con abundancia de indicaciones clínicas, describió las úlceras conocidas vulgarmente en distintos lugares del país con el nombre de pueras o marranas.

En el mismo año, en el mes de octubre, el doctor N. Téllez O. dirigió desde Garzón a la Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales³ una pequeña descripción bastante oscura en que hace lamentables confusiones de una entidad, común en su región, semejante a la descrita por el doctor Camacho.

² "Revista Médica" de Bogotá, número 222, año 1897.

³ "Revista Médica" de Bogotá, octubre, 1898.

Finalmente el doctor Miguel Canales, en el año de 1894, al citar las entidades comunes en el Valle de Tenza, sostiene que la puerca es el mismo botón de Alepo, enfermedad que se sabe hoy es producida por la leishmanía forunculosa.

Los trabajos del doctor Camacho, en 1889, y el de los doctores Matéus y Franco, en 1893, en los cuales describen lesiones cutáneas y naso buco-faríngeas son, en mi concepto, los primeros estudios que sobre el particular se hicieron en la América del Sur, pues los de el brasileiro Adeoato de Sousa a quien se atribuyen las primeras publicaciones sobre las localizaciones cutáneas de la enfermedad, no aparecieron sino en el año de 1895 en el estudio titulado Botao endémico dos países quentes. Las comunicaciones de Lutz, Splendore y Escomel son muy posteriores al año de 1893. En mi sentir, repito, los doctores Camacho, Matéus y Franco tienen prioridad en los estudios clínicos que sobre esta enfermedad se han hecho en la América del Sur.

Etiología

La enfermedad, tanto en su localización cutánea como mucosa, se observa en todas las razas que más o menos puras existen en el país, en ambos sexos, en cualquier condición social y en todas las edades, pero la infancia y la juventud parecen ser preferidas por la afección. Los hombres son más atacados por ella, diferencia que se explica por la naturaleza de sus ocupaciones, más expuestas que las de la mujer a los factores determinantes de la mayoría de las enfermedades tropicales.

Casi todos los habitantes de las regiones infectadas tienen como exclusiva ocupación la agricultura, y fácilmente se comprende por este hecho que están más expuestos que cualquiera otros, en las labores de la recolección de café, siembra y corte de caña, a la picadura de los numerosos insectos que se suponen transmisores de la infección.

No es hereditaria; cuando los padres están infectados los hijos que nacen durante el tiempo de su

enfermedad no presentan ningún síntoma de ella. Invade a veces una familia, apareciendo los enfermos no de un modo simultáneo sino sucesivo, indudablemente por contagio de los unos a los otros; el doctor Moisés Matéus, en correspondencia privada a persona que se interesaba en el asunto, le refería el caso de Salomé Torres, de Chipatá, atacado de bubón, así como la mujer y dos hijas más, los cuales fueron habidos cuando los padres estaban perfectamente sanos. Primitivo Aguirre, que duró algún tiempo en casa del expresado Torres, contrajo allí la enfermedad y murió a consecuencia de ella a los pocos años.

Como puede observarse en la distribución geográfica en el país, la enfermedad abunda en ciertas localidades de clima medio o caliente, cuya temperatura oscila entre 18 grados y 27 grados con un altura de 1900 metros⁴ para Garagoa, Guateque, etc., hasta de 1070 metros en Arboledas, siendo más común la de China, Bochalema, Chinácota, con 1170 a 1400 metros.

El Director Nacional de higiene, doctor Pablo García Medina, se dirigió a los Directores Departamentales de Higiene pidiéndoles se informasen con los médicos de sus Departamentos de los lugares donde se presentara el bubón de Vélez; de los informes rendidos he podido deducir que sólo en cuatro Departamentos de la República, Santander del Norte, Santander del Sur, Boyacá y Cundinamarca, hay regiones infectadas. Las ciudades colombianas que en mayor o menor abundancia tienen enfermos, están situadas en las orillas de alguna arteria fluvial, distribución parecida a la de las poblaciones peruanas y bolivianas infectadas, que se hallan escalonadas a lo largo de algún río; así por ejemplo⁵ en Bolivia la zona más infectada está bañada por el río Beni, en la frontera bolivio peruana; en el Perú están infectadas las hoyas de los ríos Pilcopata, Inambari, Madre de Dios, etc.

En Santander del Norte, el Departamento más infectado, el bubón es abundante en los pueblos y

⁴ Datos de la Oficina de Longitudes.

⁵ E. Escomel. Blastomycosis humana en el Perú y Bolivia.

ciudades de la hoya del río Zulia y de las de algunos de sus afluentes. En este Departamento hay numerosos enfermos en Bochalema, Arboledas, Chinácota, Córdoba, etc.

En Santander del Sur, según afirmaciones de los doctores L. E. Gómez Ortiz, del Socorro, y Marco E. Latorre, de San Gil⁶, hay bastantes enfermos en las poblaciones de clima húmedo y caliente, riverañas del río Suárez, desde Puente Nacional hasta San Benito y Chima, siendo raros los casos más debajo de este lugar.

El doctor José de Jesús Cadena comunica que en la región de Vélez, ciudad que dio su nombre a la enfermedad, son hoy ya muy raros los casos que de ella se presentan.

Los médicos de Asistencia Pública de las Provincias de Piedecuesta y Charalá comunican que hay en esas localidades varios enfermos.

El Director de Higiene de Boyacá dice que en el Valle de Tenza, siguiendo la hoya del río Garagoa, es común la enfermedad; que hay enfermos en Guateque, Garagoa, Tenza, Guayatá, Sutatenza y Chinavita.

Y finalmente, en el Departamento de Cundinamarca hay varios casos en las poblaciones de clima medio que tienen contacto por el tráfico y el comercio con Villavicencio, lugar bastante infectado.

Respecto a los parásitos que con mucho fundamento se suponen transmisores de la enfermedad, quiero hacer un ligero estudio de identificación de los que la observación popular señala como tales, para que sea controlada por los médicos y personas observadoras de poblaciones infectadas. El Concepto popular, robustecido por experiencias tradicionales, ha dado en este particular múltiples enseñanzas, cuya explicación científica se ha logrado luego merced a las indicaciones de la parasitología.

Para su diseminación la blastomycosis no necesita sino vectores que desempeñan un papel simplemente mecánico de conducción y que al erosionar la

superficie cutánea, dejan una puerta de entrada al parásito, que va a encontrar en los individuos debilitados medios apropiados para su multiplicación y crecimiento.

Los blastómicos no necesitan efectuar ciclo evolutivo en el organismo de los parásitos transmisores, como lo hace el plasmodio del paludismo en el conducto digestivo de los anofelinos; para infectar a un individuo no requiere sino que se le inocule, sin sufrir transformaciones posteriores, tal como se le encuentra en los tejidos enfermos.

Los doctores Escomel y Maldonado han encontrado en la última porción del intestino de moscas domésticas, puestas sobre moco pus blastomycóticos, algunos blastómicos intactos y otros con fenómenos de degeneración por acción digestiva de las moscas. Esta investigación hace sospechoso al díptero de ser capaz de llevar en sus patas y en su trompa el germen infeccioso.

La mayoría de las poblaciones infectadas de los Departamentos de Santander, acusa al pito como propagador de la enfermedad. La abundancia de este parásito en las posadas que la soledad de los caminos de esos Departamentos hacen obligatorias, constituyen para sus huéspedes verdadero peligro. En la región de Salazar y en otros puntos vecinos, llaman a la lesión cutánea inicial «picadura de pito.» El Director Departamental de Higiene de Santander del Norte, en pregunta que al respecto le hice por conducto de la Dirección Nacional de higiene, dice: «generalmente se atribuye la enfermedad a la picadura del insecto llamado aquí pito.»

Ejemplares de este insecto que he obtenido de algunos lugares del Valle de Tenza, Guateque, Garagoa, etc., y otros de la población de Chinácota, me han permitido un estudio de clasificación en que he sido ayudado por el R. H. Apolinar María.

Es un reduvidio de 18 a 22 milímetros de longitud, de colaboración general oscura, tachonada de manchas

6 Correspondencia particular.

y pintas rojas; tiene el cuerpo desprovisto de vellocidades. El rostro negro, con una línea central roja, muy alargado de 3 a 4 milímetros, termina en una trompa resistente y aguda, tan larga como él; está dividido por el ojo en un segmento preocular largo y un segmento postocular corto. Las antenas que se insertan en la extremidad del segmento preocular son dos veces más largas que el rostrum. El tórax un poco estrangulado tiene cuatro salientes longitudinales rojas separadas por espacios de color negro punteado, divididos, a su vez, por una línea roja. En los ángulos posteriores se nota un abultamiento negro. El escutelo presenta una raya roja que de atrás hacia delante se divide dicotómicamente. Los élitros, surcados por nervaduras rojas, terminan en la extremidad apical un punto negro. Los 6 anillos que tiene el abdomen terminan lateralmente en la cara superior en una mancha que es negra hacia la parte basal y roja en la apical. En la cara inferior la coloración general es roja oscura, con una línea central negra que recorre en toda su longitud el abdomen del parásito. Las patas son delgadas y los fémures inermes.

Esta morfología separa el pito colombiano del *Conorinus megistus*, transmisor al hombre del esquistotripanosoma de la enfermedad de Chagas en el Brasil y Venezuela, por tener el rostrum más largo; por la inserción de las antenas, terminal en uno, cerca de los ojos en el otro, y por tener también el tórax más angosto, caracteres que permiten identificarlo con el *Rhodnius prolixus*.

El blastomices, microorganismo productor de la enfermedad, aceptado hoy día, por ajustarse en todo a ese postulado que la bacteriología y la parasitología piden para dar condiciones de especificidad, lo describo y estudio al final.

Ulceración cutánea o chancro inicial

Después de la erosión, casi siempre en una de las partes descubiertas, las más accesibles a los parásitos, manos, puños, pies y piernas en los individuos descalzos, cuello y región pectoral en la

mujer, aparece a los pocos días, en el punto que se puede llamar de inoculación, una pápula de color pálido, acompañada de dolor y de prurito, que hace contraste con un círculo eritematoso que se forma en su rededor; la pápula se convierte en una vesícula de contenido transparente que se enturbia y espesa al desarrollarse este elemento que puede alcanzar hasta el tamaño de una verdadera ampolla. Al mismo tiempo que crece la vesícula, la zona eritematosa se ensancha y puede ser el punto de partida de inflamaciones erisipelatosas o de litangitis que desde la pústula siguen el trayecto de las vías linfáticas respectivas. Poco a poco el contenido purulento se espesa, toma un color amarillo de crema y se concreta formando una costra que cubre la úlcera, que aumenta en extensión y profundidad, hasta llegar al cabo de pocos meses a un punto en que detiene su marcha y permanece estacionaria. Esta úlcera es casi siempre de forma circular, de tamaño desde una moneda de cincuenta centavos hasta un diámetro de 6 o 7 centímetros; tiene los bordes siempre nítidos, duros, elevados y callosos.

Al principio el fondo es blanquecino, de escasa supuración, y raspada su superficie se obtiene una sustancia parecida a la jalea, por su consistencia coloide. Cuando no ha pasado un diámetro mayor de 25 milímetros, está cubierta la ulceración por costras de color moreno, compactas, delgadas, que van engrosando y oscureciendo por superposición de nuevas que cubren a las primeras, ya total, ya parcialmente y dan al conjunto un aspecto imbricado semejante a las costras de la rupia. Cuando la úlcera se extiende demasiado, la costra se agrieta y cae, no alcanzando la viscosidad del pus que nuevamente se concreta a dar una costra con la consistencia suficiente para cubrir toda la ulceración.

En este estado permanece más o menos tiempo, según los cuidados y medicaciones que se empleen, hasta que al fin los bordes que llegan a levantarse dos o tres milímetros de la superficie sana, se deprimen, pierden algo su color rosado, el fondo de livido que era, se vuelve rojo, disminuye la supuración y se llena de botones carnosos que los enfermos llaman clavos o tetas, que aumentan de tamaño y disminuyen de número al avanzar la cicatrización. Algunos médicos

de regiones infectadas creen que estos botones son característicos de estas úlceras; yo los he visto también en otras de naturaleza muy distinta y que con el microscopio he seguido paso a paso.

Hay ocasiones en que se forman varias úlceras a un mismo tiempo que, por estar próximas, al crecer acaban por reunirse y formar una sola y grande ulceración.

Los enfermos que he interrogado afirman que son poco dolorosas y que sólo los movimientos de la marcha, cuando están localizadas en los miembros inferiores, las vuelven muy sensibles.

La duración total varía de 6 meses a 2 años, tiempo más o menos largo según que el enfermo se someta a una medicación apropiada o se abandone a los únicos esfuerzos de la naturaleza.

Las superficies cicatriciales son blancas, lisas, suaves, brillantes, del tamaño de una moneda de 20 centavos, siempre más pequeñas que la superficie ulcerada que reemplazaron. No es extraño ver en los bordes cicatriciales una pigmentación más intensa que la de la coloración general de la piel.

Es de advertir que muchas de estas úlceras duran años y años, persistiendo indefinidamente en coexistencia con las manifestaciones nasales y faríngeas, y que son raros los casos en que profundizan tanto los tejidos que puedan producir pérdidas irreparables o cicatrices viciosas.

Del día primero de marzo de este año, fecha en que me encargué del Internado de la Clínica de Dermatología y Sifilografía, al primero de agosto, han pasado por las Salas de San Roque y San Miguel 148 enfermos con úlceras de muy diferente naturaleza, según lo pude comprobar por el examen bacteriológico que de ellas hice. Entre estas úlceras, localizadas casi todas en los sitios descubiertos, encontré 4 de naturaleza blastomicósica, en enfermos cuyas historias clínicas pueden leerse al final de esta tesis, y que me han dado alguna enseñanza para intentar hacer el diagnóstico diferencial con otras úlceras, comunes sobre todo en nuestros climas ardientes.

Úlceras tuberculosas. El bacilo de Koch, en los terrenos muy invadidos, origina úlceras de bordes desiguales, anfractuosos, excesivamente duros; de fondo gris, casi siempre tapizados de fungosidades que se profundizan y llegan hasta los huesos. La úlcera tuberculosa supura más y es más profunda que la blastomicósica; tiene muy poca tendencia a la cicatrización y es rebelde a los tratamientos locales, obedeciendo más a la medicación general. Cuando llegan a curar dejan cicatrices muy gruesas, queloidianas, que permiten, al cabo de los años, reconocer su naturaleza.

Sífilis. Las úlceras sifilíticas, que han reemplazado a gomas o sífilides nodulares, formaciones generalmente terciarias, tienen múltiples aspectos clínicos diferenciales: localización preferente en el cuero cabelludo, frente, labios, faz gomosa o nodular en un período de su evolución; antecedentes claros y síntomas concomitantes de sífilis marcada, acompañados casi siempre de erupciones de pápulas lenticulares o de brotes de sífilides clásicas, que hacen casi imposible la confusión de las úlceras sifilíticas con las iniciales blastomicósicas.

La Framboesia. En su período terciario, cuando ataca a ciertas razas, puede dar lugar, apartándose del elemento típico de esta enfermedad, a úlceras pequeñas, de bordes levantados, no cubiertas por la costra negra y dura que se observa en toda buba.

De esta particular lesión de la enfermedad de Castellani, descrita por muy pocos tratadistas de enfermedades tropicales de la piel, hizo el doctor Benigno Velasco⁷ en su reciente tesis de grado algunas descripciones en enfermos por él observados en las montañas de Urabá. Por los antecedentes de los pacientes, la generalización de la enfermedad a toda la superficie cutánea, algunos elementos clásicos, exostosis y sinovitis graves, propias de la framboesía en su período terciario, facilitan el diagnóstico diferencial con úlceras blastomicósicas en su época de crecimiento.

7 "Contribución al estudio clínico del Pian," página 25. Bogotá, 1921.

Esporotricosis. Las lesiones esporotricósicas, por su polimorfismo clínico, desde las localizaciones superficiales tricofitoide y acneiforme, hasta los grandes abscesos, pueden dar lugar a confusiones en la forma ulcerosa. Estas son, sin embargo, consecuencia de la evacuación espontánea o provocada de abscesos hipodérmicos, formados generalmente a lo largo de las vías linfáticas y que han tenido en su principio aspecto nodular que orienta en el diagnóstico. Son úlceras de bordes muy levantados, delgados e irregulares, que supuran extraordinariamente, indolentes y que ceden en la mayoría de las veces con el tratamiento por el yoduro del potasio.

Úlceras tropicales. Las úlceras de los países calientes, que tantos nombres han recibido por la ignorancia de su etiología, pues los diferentes microorganismos hallados en ellas no han sido aceptados como factores determinantes, ofrecen en su diferenciación con las úlceras blastomicósicas dificultades que le es difícil vencer a la dermatología.

Son úlceras que se cubren de un exudado difterioide, gris, húmedo, que se adhiere fuertemente a los tejidos subyacentes; exudado formado por un conglomerado bacteriano, del cual sobresale por su abundancia la asociación fuso espirilar de Vincet. Son horriblemente fétidas por los procesos gangrenosos que determinan, y toman a veces una marcha tenebrante que diseca los tejidos y pone a descubierto los vasos, causando hemorragias graves.

Son tan pequeños estos síntomas diferenciales y tantos los que le son comunes, que la mayoría de las lesiones iniciales blastomicósicas se agrupan en el diagnóstico diario en ese conjunto heterogéneo y oscuro de enfermedades de la piel que se confunden con el nombre de úlceras de tierra caliente, designación que lejos de individualizarlas, no marca sino un síntoma aislado, sin tener en cuenta su origen y su causa, puesto que señala únicamente el elemento accidental o Terminal de muchísimas enfermedades tropicales de la piel.

La clínica dermatológica esquiva la descripción de estas lesiones ulcerosas, talvez por no dominarlas a

fondo y para diferenciarlas ha dejado que el microscopio penetre en la esencia de su naturaleza, a fin de obtener de él lo que la observación superficial y pasajera no ha logrado.

He creído de especial interés regional llamar la atención sobre la enfermedad común en el Valle de Tenza que desde 1879 observaba el doctor Josué Gómez y que diez años después describió el doctor I. Camacho, y sentar en el diagnóstico la diferencia que las separa de las manifestaciones blastomicósicas.

El doctor Camacho⁸ distingue en la puerca o marrana un período nodular y un período ulceroso: «El primero se caracteriza por tuberculos que se forman casi siempre en el tejido celular subcutáneo de las partes descubiertas y que descubre la casualidad del tacto en las regiones enfermas, pues la inspección no aprecia estas formaciones sino cuando están bien desarrolladas. Elevado el tubérculo en su desarrollo al volumen de una haba, la piel que lo cubre, que hasta entonces no experimentaba alteración alguna, adquiere un tinte rosado, y la epidermis sufre una descamación por placas. Pasa algún tiempo; la piel se adelgaza y los tubérculos avanzan fuera del nivel de ésta» Las lesiones del segundo período las describe así: «La forma de la ulceración es circular, rara vez ovalada y menos frecuentemente alargada y angulosa, y cuando esto sucede, reconoce por causa la fusión de varias úlceras en una. Tamaño variable según el caso; cuando la ulceración ocupa el lugar de un solo tumor, el tamaño es el de un franco o el de una moneda de cincuenta centavos, y cuando ocupa el lugar de varios tumores, el tamaño llega a ser igual al de una moneda de diez reales. Color rojo en el fondo de la ulceración; presenta a veces los matices del rojo grana y del rojo ceniciento; su profundidad bajo el nivel de la piel es de uno a cinco milímetros; nunca sobrepasa el espesor de la dermis; bordes tallados a pico.»

Por esta descripción se comprende que la faz nodular o tuberculosa en la marrana hace una diferencia

⁸ Tesis de grado. Bogotá, 1889.

clara y única con las úlceras blastomicósicas, orientando seguramente al diagnóstico pues en el período ulceroso la semejanza es tan estrecha, que es imposible un diagnóstico clínico, tanto más cuanto que en su mismo estudio afirma el doctor Camacho que al lado del tipo clásico, nodular y ulceroso, hay ocasiones en que faltan por completo los tubérculos; ¿no serían estos casos de simples úlceras blastomiosiscas?

En esta clásica de la marrana se ajusta clínicamente a la leishmaniosis tegumentaria en su forma linfagítica, en que aparecen, siguiendo las vías linfáticas, nódulos que se ulceran y supuran. Los doctores A. Neiva y B. Barbará⁹ nombrando las úlceras comunes en las regiones templadas de la América del Sur, se refieren a la marrana, y dicen: «La descripción que hace Palma sobre lo que llaman marranas en Colombia, según se desprende del extracto que da del doctor I. Camacho, no puede dudarse de que se trata de leishmaniosis.»¹⁰ Esta sugestiva insinuación no puede dudarse, hecha por médicos conocedores de la enfermedad; el parecido clínico de la puerca con la leishmaniosis linfagítica y el hecho de que algunos investigadores extranjeros han estudiado el botón leishmaniósico en enfermos provenientes de Colombia,¹¹ invita al estudio de esas úlceras del Valle de Tenza, a fin de completar el conocimiento de la patología colombiana.

Localizaciones naso buco-faríngeas

Una vez cicatrizada la ulceración inicial, al cabo de dos o tres años, rara vez antes, y muchas veces estando aquella aún en plena evolución, se manifiestan las perturbaciones secundarias sobre las mucosas nasobucofaríngeas por la aparición de una úlcera que invade y destruye todos los tejidos que encuentra a su paso, tabique nasal, velo del paladar, labios, mejillas, laringe, tráquea, hasta llegar en su marcha invasora al pulmón.

Se ve pues, que en su período secundario, según gráfica expresión del doctor Edmundo Escomel, la

blastomiosis, como su hermana la leishmaniosis, «ama las mucosas.»

El período secundario se inicia por una coriza que se prolonga más tiempo del que dura un catarro ordinario. Disminuye la secreción nasal, y a la humedad constante del principio sucede una sequedad que produce en el paciente sensación tan desagradable que, para combatirla, apela a los tratamientos más originales e impropios; uno de mis enfermos cuenta que, para calmar esa impresión, sorbía frecuentemente su orina. La sequedad nasal continúa y los cornetes y el tabique empiezan a cubrirse de costras que los enfermos desprenden haciendo sangrar la mucosa. Estas costras son indicio de ulceraciones que no se descubren sino cuando su extensión es considerable. La voz, por obstrucción nasal, se hace gangosa y el paciente dice que está fañoso, palabra con que denominan en ciertos sitios de Santander el timbre nasal de la voz, la delicadeza de la nariz se acentúa y el enfermo deja de sonarse, respirando con la boca abierta; disminuye así el movimiento de aire en la fosa nasal, y la enfermedad en el estancamiento encuentra fácil su desarrollo y avanza. Escomel dice que la mayoría de los casos tratados de manera enérgica y radical en esta faz, curan definitivamente.

La úlcera perfora el tabique en uno o varios puntos, lo destruye totalmente y se extiende ya a los tegumentos de la cara, y a los tejidos de la nasorafinge o en ambos sentidos a la vez. En el enfermo de Nocaima, que es el más agravado, la destrucción ha respetado la cara, de tal modo que la inspección de ella no revela mayor anormalidad; en los de Villavicencio y Chinácota, por

9 Leishmaniosis tegumentaria americana. (Trabajo presentado a la Sección de Medicina e Higiene del Congreso Americano de Ciencias Sociales reunido en Tucumán en 1916).

10 La casualidad hizo que fuera recibida durante el mes de julio del presente año, en la Sala de San Miguel en el Hospital de San Juan de Dios, una enferma atacada por la MARRANA CLÁSICA, de quien son las fotografías respectivas que presento en esta tesis. Examiné el pus de úlceras que presentaba en la pierna, formadas en el lugar en donde pocos días antes había un nódulo; hice el estudio histológico de uno de ellos, sin poder afirmar, después de esos exámenes, que se tratara de leishmaniosis.

11 T. S. Darling. A case of Oriental sore in a native Colombian. The Jour of the Amer. Med. Ass. Abril de 1911.

el contrario, la blastomicosis ha preferido la nariz, labios y mejillas. La deformidad en este avance y una supuración constante y fétida ayudan a deprimir al enfermo.

En esta última localización la nariz toma en el principio una coloración roja, se pone lisa y brillante, las alas se engruesan, se dilatan, pierden su elasticidad, aun cuando la consistencia no aumenta, pues la palpación revela tejidos blandos, infiltrados, depresibles entre los dedos. Después la piel se vuelve rugosa, y no es raro ver formarse elementos de acné que desaparecen, dejando puntos de ulceración de donde sale un pus espeso y amarillento. Cuando se extiende a los labios y las mejillas, los tegumentos correspondientes se espesan, ulceran y al destruirse, hacen las mutilaciones más impresionantes. En el enfermo de Chinácota se ven los tejidos, resto de lo que fueron labios, llenos de pequeños botoncitos carnosos, semejantes por el tamaño y la forma a los granos de una mora. En esta faz de la enfermedad el profesor Jiménez López¹² distingue dos etapas bien separadas: «el fenómeno de hipertrofia en unos casos, de aplastamiento en otros, me conduce a distinguir dos fases en la primera etapa de la enfermedad en su localización mucosa; una primera de crecimiento o de hipertrofia, y una segunda o de ulceración, destrucción y eliminación. Estas dos fases pueden coexistir en el mismo individuo, y así es muy común ver enfermos que presentan una enorme hipertrofia del lóbulo y de las alas de la nariz, regiones siempre blandas al tacto en coexistencia con grandes pérdidas del tabique, de los cornetes y demás partes constitutivas de las fosas.»

Cuando la destrucción del tabique es completa, la piel de la nariz queda adherida en su centro al labio únicamente por el rafe, que persiste durante mucho tiempo, semejando una nariguera. Faltando el apoyo del tabique la nariz se aplasta y se desvía.

Las alteraciones del velo del paladar y la faringe, cuando la enfermedad se extiende en ese sentido, son muy especiales por los cambios que determina.

La mucosa del velo palatino cambia su coloración normal por un tinte rosado lívido; el tejido celular submucoso se hipertrofia, formando botoncitos que muestran en su centro un punto amarillo, separados unos de otros por surcos irregulares que tienen en el fondo un moco pus adherente. Por la semejanza de estos elementos en el color, tamaño y forma con los huevos de la rana, vulgarmente en las poblaciones infectadas, dan a esta formación el significativo nombre de huevera, palabra muy gráfica, que hace por sí sola una descripción.

Algunas veces, en los casos avanzados de la blastomicosis, se notan en la bóveda palatina dos profundos surcos que se cruzan perpendicularmente formando lo que Escomel ha llamado la Cruz palatina blastomicrosica. La rama horizontal de esta cruz sigue la línea de inserción del velo del paladar sobre la bóveda palatina, y la vertical una línea perpendicular a la anterior.

La ulceración invade la faringe, destruye la epiglotis, dificultando la deglución de líquidos que se escapan de la nariz con facilidad. No es raro, como lo observaron los doctores Matéus y Franco, que sobrevengan en este estado perturbaciones auditivas por lesiones propagadas de la trompa de Eustaquio.

A veces están atacadas las glándulas salivares; se aumenta tanto la secreción salivar, que los enfermos no pueden estar algunos minutos sin escupir; cuando hablan, proyectan partículas de saliva, que hacen más peligroso al paciente. Este síntoma, que fastidia inmensamente noche y día, y que es característico según Splendore, atormenta a tres de mis enfermos.

Cuando está invadida la laringe, las cuerdas vocales se muestran hipertrofiadas a trechos, destruidas en otros; la voz es completamente velada y la irritación natural produce accesos de tos. No es raro alcanzar a distinguir con el laringoscopio ulceraciones hasta la bifurcación de la tráquea (Observación número 1). El esófago participa de la afección, pues la deglución es difícil y dolorosa. En este estado,

¹² Memoria presentada al Sexto Congreso Médico Latino-americano» 1922.

atormentado por el insomnio, la disfagia y disnea, con un aspecto horroroso, con el aliento fetidísimo, que hace de los desgraciados enfermos seres verdaderamente inmundos, se inicia un estado caquético que finaliza con los enfermos si antes una enfermedad intercurrente, casi siempre una complicación pulmonar, no acaba con ellos.

El poder destructor de la enfermedad no se limita a los tejidos blandos, corroe también los cartílagos y los huesos; de este modo queda convertida la boca en una amplia cavidad cuya pared posterior es la de la faringe, cubierta de ulceraciones irregulares, tapizada de mucosidades espesas.

Esta potencia destructiva parece acentuarse en la raza negra. En el mes de diciembre de 1920 ocupó la cama número 122, de la Sala de San Miguel en el Hospital de San Juan de Dios, una mujer de raza negra que había vivido durante mucho tiempo en la región de Opón y que presentaba mutilaciones semejantes a las del enfermo de la observación número 4. Examiné la secreción purulenta de sus ulceraciones, encontrando organismos iguales a los que luego he visto en todos mis enfermos.

La marcha de la enfermedad es lenta, dura algunas veces hasta veinticinco años o más cuando los enfermos, desesperados por la rebeldía, se abandonan a sus padecimientos, pues sometidos a tratamiento, muchas veces simples cuidados de higienes, la enfermedad se detiene y permanece estacionaria.

Es de gran interés clínico, para facilitar el diagnóstico diferencial, advertir, como ya lo habían notado en su comunicación de 1893 los doctores Matéus y Franco, tantas veces nombrados, que en los enfermos que he visto no hay infarto glangionar en las regiones linfáticas, correspondientes a los tejidos ulcerados.

Acorde con lo afirmado por W. Byam y G. Archibald en su magistral obra sobre patología tropical. The practice of medicine in the tropics, en actual

publicación, he visto en la fórmula leucocitaria un aumento de los leucocitos eosinófilos en los individuos enfermos tanto de manifestaciones cutáneas como mucosas. Para evitar el error que sobre este particular pudiera causar el parasitismo intestinal, di a los pacientes el tratamiento antihelmíntico correspondiente, haciendo el examen leucocitario un mes después, cerciorándome de la ausencia de huevos en las deposiciones. Determina, pues, la blastomycosis una eosinofilia, alteración paralela a la de otras enfermedades fitoparasitarias.

Lesiones nasofaringolaríngicas

Diagnóstico diferencial

Para el que haya visto el bubón de Vélez, el diagnóstico no es difícil; para los que no lo conocen, la confusión se hace principalmente con la tuberculosis, la sífilis y el rinoscleroma. Únicamente la leishmaniosis, en su localización nasal, ofrece al clínico una imposibilidad casi absoluta de diferenciación con la blastomycosis, pues tanto una como otra tienen períodos evolutivos semejantes, ambas son entidades tropicales, y las dos determinan en las fosas nasales, faringe y laringe idénticas deformidades e iguales procesos destructivos. Esta confusión es tanto más fácil, cuanto que en un mismo individuo pueden simultáneamente evolucionar ambas entidades, como lo demostró Splendore en la Argentina y el Brasil. La separación de una y otra, sale de la clínica para entrar de lleno al campo del laboratorio, y es el microscopio, mostrando la existencia de la leishmania o de los blastomices, y la anatomía patológica la reacción histológica especial, determinada por los últimos, lo que separa una entidad de otra, pues la marcha más rápida en la blastomycosis, los puntos amarillentos, verdaderos abscesos diminutos que coronan los botones del velo del paladar y la salivación constante, son síntomas distintivos con la leishmaniosis de muy poco valor diferencial.

(Concluirá)

COMENTARIO

Óscar Mora H. MD *

Resulta no menos que apasionante la lectura de artículos como el aquí presentado, donde se hace gala de un proceso investigativo muy profundo con inquietudes generadas, con base no sólo en la observación directa de los enfermos sino en la revisión de la literatura nacional y regional. Teniendo en cuenta la época, primeras décadas del siglo XX, con las dificultades propias de vías y medios de comunicación, es muy llamativo el gran deseo de investigar hasta lo más profundo y compartir sus conocimientos, como se evidencia en la discusión presentada sobre la patología en mención en el Congreso Internacional de Americanistas, reunido en Londres en 1912 o la confirmación de la ausencia de la lepra en la época precolombina, presentada en el Congreso Internacional de Lepra en Berlín en 1897.

Causa curiosidad la referencia que se hace en el artículo sobre el relato de un cronista español donde describe las características de nuestra geografía, los encuentros con los indígenas y el cultivo de la coca que *“ha hecho muchos hombres ricos”*.

De la enfermedad se revisó la bibliografía previa, describiéndola como una entidad patológica especial con

muchos aportes de médicos de diferentes zonas del país que contribuyeron a su progresivo esclarecimiento, inclusive con la colaboración de científicos que ayudaban a clasificar los posibles vectores en forma espléndida. Quiero resaltar de manera especial la descripción detallada que hace de las lesiones desde su fase cutánea hasta el posterior compromiso de mucosa orofaríngea y el fragmento donde describe los diagnósticos diferenciales como una gran clase de **semiología dermatológica**, que nos debe servir de ejemplo a nosotros y a las generaciones que estamos formando en nuestra especialidad; recordemos que con base en una adecuada descripción es que nos aproximamos a una o varias hipótesis diagnósticas. Hasta ese momento era conocida la leishmaniasis sólo en su fase cutánea, por lo que no era posible relacionarla con elementos destructivos crónicos de la región centrofacial, lo que conocemos en la actualidad como el tipo mucocutáneo. Por último, deseo resaltar la forma como, con grandes dificultades, se investigaba y se creaba el conocimiento, lo que debemos tomar como ejemplo para nuestra época, donde en ocasiones las tecnologías nos obnubilan y no nos permiten el desarrollo de habilidades tan básicas como la simple observación.

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