

ISSN 0121-7372 (Repert.med.cir.) ISSN: 2462-991X (online)

Vol. **29**
N° 1 . 2020

ENERO - ABRIL

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



Acreditación Institucional de Alta Calidad de la FUCS

El camino recorrido

S.A. Parra Duarte - Rector



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS
Bogotá D.C., Colombia



SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ
HOSPITAL DE SAN JOSÉ
Colombia



HOSPITAL INFANTIL
UNIVERSITARIO
DE SAN JOSÉ
Bogotá D.C., Colombia

Repertorio

de Medicina y Cirugía

► Portada

Le jardin de Joelle
Artista: Ronald Bugnon (1939)
Técnica: Litografía en 4 colores
Dimensiones: 56.5 cm x 76 cm
Año: 1972

*Colección del Museo de la Sociedad de Cirugía de Bogotá –
Hospital Infantil Universitario de San José*

DIRECTOR

Darío Cadena Rey

MD. Esp.; Vicerrector de Planeación y Proyectos Especiales, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

EDITOR

Jeyson Leonardo Arismendy Rodríguez

Bibliotecólogo; Coordinador Editorial Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

EDITOR ASOCIADO INTERNACIONAL

Carlos A. Díaz Granados

MD. Esp.; Sanofi Pasteur Inc., Clinical Department, Swiftwater, Atlanta, United States

EDITOR ASOCIADO

Rafael Parra-Medina

MD. Esp.; Hospital de San José Docente Investigador, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

COMITÉ EDITORIAL

Omar Segura

MD-PhD, FETP Profesor Asociado División de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia; Miembro Federación Médica Colombiana Médico Vitalicio Asociación Internacional de Epidemiología.

Marisol Goyeneche Reina

Bibliotecóloga; Directora Sistema de Bibliotecas Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

Juan Sebastián Castillo Londoño

Epidemiología y Salud Pública, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia.

José de Jesús Moreno Montoya

Docente División de Investigaciones FUCS Jefe de Investigaciones Hospital Universitario Barrios Unidos Méredi

Sandra Milena Hernández Zambrano

Enfermera. PhD en Ciencias de la Salud Mg en Cuidados de Salud para la Promoción de la Autonomía de las Personas y la Atención a los Procesos de Fin de Vida. Docente Investigadora. Facultad de Enfermería. Grupo Perspectivas del Cuidado. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO

John Alexander Nova Villanueva

Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá DC, Colombia.

José Daniel Toledo Arenas

Psiquiatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia.

Álvaro León Jácome Orozco

Pediatría, Universidad El Bosque, Bogotá DC, Colombia.

Maria Nely Rodríguez Malagón

Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia.

Oscar Javier Vergara Escobar

Enfermería, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia

Luis Fernando Quintana

Especialista Senior Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clinic Universidad de Barcelona, España.

Adriana Rojas Villarraga

Epidemiología, Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario, Bogotá DC, Colombia Reumatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

Erian Domínguez

Especialista en Cirugía General, Profesor, Investigador, Universidad de Valencia, España.

Jhon Camacho

Pediatría, Especialista en Docencia Universitaria Instructor asistente - Fundación Universitaria Sanitas Bogotá DC, Colombia.

Giovanny Rodríguez Leguizamón

Auditoría médica, epidemiología e investigación Doctoral en ciencias biomédicas Universidad del Rosario, Bogotá DC., Colombia.



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS

Vigilada Mineducación

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD

<http://www.fucsalud.edu.co/repertorio> / revista.repertorio@fucsalud.edu.co
Hospital Infantil Universitario de San José. Carrera 52 No. 67A-80.
Casa administrativa 2°. piso. Tel 4375400 ext. 5004
Bogotá DC, Colombia S.A.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se

requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <https://www.fucsalud.edu.co/revista-repertorio>).

Nota. La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto

o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Indexada en:

Índice Bibliográfico Nacional – Publindex.
Colciencias
Global Health and CAB Abstracts
Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS)
Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)
Índice Mexicano de Revistas Biomédicas ScienceDirect
EBSCOhost

Repertorio

de Medicina y Cirugía



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESIDENTE DEL CONSEJO SUPERIOR

Jorge Gómez Cusnir MD.

RECTOR

Sergio A. Parra D. MD.

VICERRECTORES

Académico

Édgar Muñoz V. MD.

Planeación y Proyectos Especiales

Darío Cadena R. MD.

DECANOS

Facultad de Ciencias Sociales, Administrativas y Económicas
Viviana Alvarez D.

Facultad de Citohistología
Martín Poveda M.

Facultad de Enfermería
Lic. Ana Julia Carrillo A.

Facultad de Instrumentación
Lic. Luz Dary Castro P.

Facultad de Medicina
Álvaro Granados C. MD.



SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ
HOSPITAL DE SAN JOSÉ
Colombia

SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ

PRESIDENTE

Jorge Gómez Cusnir MD.

VICEPRESIDENTE

Oswaldo Ceballos B. MD

HOSPITAL DE SAN JOSÉ

DIRECTOR MÉDICO

Carlos H. Pérez M. MD.

SUBDIRECTORA MÉDICA

Diana García Quintero MD.



HOSPITAL INFANTIL
UNIVERSITARIO
DE SAN JOSÉ

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ

DIRECTORA MÉDICA

Laima Didziulis G. MD.

SUBDIRECTORA MÉDICA

María Victoria Vanegas M. MD



CONTENIDO / CONTENT

Editoriales / Editorials

El camino recorrido para nuestra acreditación S.A. Parra Duarte	1
Jorge García Gómez J. Gómez Cusnir	4

Artículos de Revisión / Review articles

Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico <i>Drug induced cardiotoxicity: long QT syndrome with arrhythmogenic potential</i> A. Bello	6
Funcionamiento del ciclo de Krebs durante la sepsis y el choque séptico. Una mirada al metabolismo intermediario durante condiciones de hipoxia. <i>The krebs cycle during sepsis and septic shock: a look at intermediate metabolism in hypoxia</i> J.D. Caicedo, J.J. Diaztagle, A. Navarrete, C.A. Lamilla, M. Ocampo, S. Latorre, J.I. Alvarado, L.E. Cruz	12
Porfirias agudas: manifestaciones inespecíficas y manejo terapéutico específico <i>Acute porphyrias: non-specific manifestations and specific therapeutic management</i> J.J. Mejía, G. Jaramillo, L.F. Gómez, M.A. Jaramillo, D. Caballero.....	19
Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS) <i>Histopathologic characteristics of microsatellite instability in colorectal cancer</i> R. Baracaldo, L. Peña, O. Gómez, J.F. Polo, P. López, R. Parra-Medina	32

Artículos de Investigación / Research articles

Manejo de carcinomatosis peritoneal con citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) <i>Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis</i> C. Breton, J. Polo, D. Calderón, J. Angulo, M. Pacheco.....	41
Lactancia materna y deserción escolar en estudiantes madres de una facultad de salud <i>Breastfeeding and school dropout among student-mothers of healthcare careers</i> A. Romero, J. Danies, M. Ortiz	48

Reportes de Caso / Case Report

Cerclaje laparoscópico transabdominal en el primer trimestre con nacimiento a término <i>Successful pregnancy outcome after first trimester laparoscopic transabdominal cerclage</i> C.G. Castro, C.A. Rendón, E. Naranjo, D.M. Hoyos.....	56
Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales <i>A patient with behavioral alterations due to pernicious anemia</i> C.F. Gómez, C. Uhia, F. González, J. Russi, O. Sáenz.....	61
Endofuga tipo IB, complicación tardía de prótesis endovascular <i>Type IB endoleak: a late complication of endovascular prosthetic repair</i> M. del P. Cristancho, D.P. Cardona, G.A. Téllez	66

Obituario

David Manuel Vides San Juan	72
-----------------------------------	----

Repertorio

de Medicina y Cirugía

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

ISSN: 0121-7273 - ISSN electrónico: 2462-991X

La Revista Repertorio de Medicina y Cirugía es el órgano de difusión científica del grupo San José de Bogotá D.C., Colombia, integrado por la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital Infantil Universitario de San José, fundada en 1909 y tras algunos períodos de interrupción, reapareció el 1 de agosto de 2000 con una periodicidad de cuatro números al año, sin embargo a partir del 2018 se decide publicar de forma cuatrimestral.

Publica artículos originales, artículos de revisión, revisiones de tema, reportes de caso y guías de práctica entre otros, que cumplan con las políticas editoriales. Los temas están relacionados con el área de la salud y las ciencias afines a esta disciplina, pretende ser el medio de divulgación de la investigación generada por estudiantes, docentes e investigadores locales, regionales e internacionales y a su vez, promover y fortalecer las redes de generación y transferencia de conocimiento. Todos los artículos deben ceñirse a las normas establecidas en las Instrucciones para los autores. La Revista sigue los estándares de la publicación científica en todos sus aspectos como la revisión por pares y los preceptos éticos.

CONTENIDO Y FORMA DE PRESENTACIÓN

Idioma

Se publican artículos en español e inglés.

Conflicto de intereses

Antes de someter la publicación, los autores deben informar si hay alguna relación (filiación, financiación) entre ellos o alguna institución pública o privada, que pudiera derivar en conflictos de intereses.

En el caso que se presente algún tipo de conflicto de interés, los autores tendrán que especificar los apoyos recibidos (financieros, equipos, en personal de trabajo, en especie, etc.).

En algunos casos será necesario que los autores especifiquen, así como las relaciones personales o institucionales que pueden incidir en la conducción, los resultados, la interpretación de los mismos y la redacción del manuscrito.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

ISSN: 0121-7273 – electronic ISSN: 2462-991X

Repertorio de Medicina y Cirugía journal is the manner of dissemination of scientific works prepared by the San José Group (Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud and Hospital Infantil Universitario de San José), in Bogotá D.C. Colombia. Founded in 1909, is published triannually since 2018, which means the journal is now issued three times in one year for the periods from January to April, May to August and September to December.

Its object is to publish original articles, review articles, topic reviews, case reports and clinical practice guidelines, among others, which comply with our editorial policies. Articles contain topics in all areas related to health and allied sciences and publishes articles about research carried out by students, faculty and local, regional and international researchers. Likewise, it fosters and strengthens strategies for knowledge generation and transfer. All submitted articles must conform to the guidelines established by the journal.

CONTENTS AND SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Language

Articles in Spanish and English are invited for publication.

Conflicts of Interest

All authors submitting manuscripts are required to inform if there is a link (affiliation, financing) with public or private institutions, which could derive in a conflict of interest.

In instances where a conflict of interest is perceived, authors should specify the type of sponsor they have received (funding, equipment, personnel, payment in kind, etc.).

In some cases authors need to describe their personal or institutional relationships which may affect the preparation, results, interpretation of data and drafting of the manuscript.

Copyright

Repertorio de Medicina y Cirugía Journal is an open access publication and its contents can be read and downloaded

Copyright

La revista Repertorio de Medicina y Cirugía es de acceso libre (Open Access) y sus contenidos podrán ser leídos y descargados libremente. El autor transferirá el copyright a la revista y la reutilización de los contenidos estará definida por la licencia de uso CC BY-NC-ND (Creative Instrucciones Para Los Autores Commons Attribution-NonCommercialNoDerivatives License). Dicha licencia permite leer, imprimir y descargar el artículo, extraer y reutilizar extractos en otros artículos.

Código de ética y buenas prácticas

La Revista Repertorio de Medicina y Cirugía propende por estimular las buenas prácticas editoriales desde la perspectiva de la Institución, los autores y los lectores. Igualmente, vela por el respeto al derecho de autor propio y ajeno. En este sentido, los autores deben garantizar que los datos y resultados presentados son originales, tienen la potestad para su divulgación, no han sido copiados, manipulados y/o distorsionados.

Derechos de autor

Se registrarán por el Acuerdo de Cartagena (Decisión 351 del 17 de diciembre de 1993 y lo dispuesto en la ley 23 de 1982 y la ley 44 de 1993). Dicha exigencia aparece de manera clara en el artículo 30 de la ley 1450 de 2011, que modifica el artículo 183 de la ley de 1982 en los siguientes términos: “Los actos o contratos por los cuales se transfieren, parcial o totalmente, los derechos patrimoniales de autor o conexos deberán constar por escrito como una condición de validez”.

Cada trabajo deberá acompañarse de una carta firmada por todos los autores en las que se autorice la publicación a la revista Repertorio de Medicina y Cirugía y el formato de licenciamiento de Derechos de Autor firmado por los autores de su puño y letra.

Consentimiento informado

Los autores si desean incluir imágenes de los pacientes o de otras personas, deberán presentar los consentimientos firmados y facilitar copias de estos o las pruebas de que se han obtenido dichos consentimientos.

Revisión por pares

Una vez que el documento es aprobado por los miembros del comité editorial, es enviado a los pares evaluadores quienes después de revisarlo emiten uno de los siguientes conceptos: aprobado para publicación, aprobado con correcciones previas y rechazados. La revisión se realiza bajo el sistema doble ciego.

Envío del artículo

El envío del trabajo se realizará a través de la plataforma online: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/about/submissions>

freely. The author will transfer the copyright to the journal and contents may be reused under the CC BY-NC-ND license (Creative Instructions to Authors, Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License), which permits reading, printing and downloading the article, and extracting or reusing extracts in other articles.

Ethical Code and Good Practices

Repertorio de Medicina y Cirugía Journal aims to stimulate Good Editorial Practices from the institution, authors and readers perspective. Likewise, it looks after authors own and foreign rights to respect. In this sense, authors should ensure that the data and results they provide are original and authorized to be published, and have not been copied, manipulated and/or distorted.

Authors' Rights

The authors' rights will be governed by the principles outlined in the Cartagena Agreement (Decision 351 of December 17 1993) and the provisions of Law 23 of 1982 and Law 44 of 1993. This requirement is clearly shown in Article 30 of Law 1450 of 2011, which modifies Article 183 of Law 1982 in the following terms: “Acts and contracts for the partial or total transfer of the author's economic or related rights must be in written form as a condition for the validity of the contract”.

Each work must include a letter signed by the total number of authors authorizing the article to be published in the Repertorio de Medicina y Cirugía journal, and the Copyright Licensing Form must be completed and signed personally by the authors.

Informed Consent

If authors want to include images of patients or other individuals, they should obtain and present their signed informed consents and facilitate copies of them or demonstrate such consents have been obtained.

Peer Review

Once the document is approved by members of the editorial committee it is sent to undergo a double-blind peer-review process. The peer reviewers will emit one of the following concepts: approved for publishing, approved with previous corrections or rejected.

Submission of Manuscripts

Manuscripts should be submitted electronically via: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/about/submissions> the journal's online submission system.

Illustrations

All illustrations of the article should be placed on separate pages at the end of the manuscript. Tables, images, graphs, surveys, guides and other should be cited in the text and numbered

Material gráfico

Todo el material gráfico del artículo debe ser incluido al final del manuscrito y en hojas separadas. Las tablas, imágenes, gráficos, encuestas, guías y demás deben mencionarse en el texto y enumerarse en coherencia con su aparición. De igual manera es indispensable mencionar la fuente de la que fue tomado dicho material aún si es resultado del estudio presentado.

Las tablas no deben utilizar líneas verticales ni horizontales, cada columna debe tener un encabezado apropiado y los encabezados no deben tener notas aclaratorias ni referencias.

De ser necesarias, las referencias deben ir en el pie de tabla. Las imágenes deben enviarse en formatos bitmap (*.bmp), GIF (*.gif), JPEG (*.jpg), TIFF (*.tif), con una resolución mínima de 300 dpi. Para los gráficos se debe evitar el diseño circular en 2D (torta).

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Carta de presentación: el sometimiento debe ir acompañado de una carta firmada por el autor principal y por los demás autores, en la cual se manifieste la revisión y aprobación.

Estructura del artículo

- a) Título (español – inglés)
- b) Nombres y filiaciones de los autores
- c) Autor de correspondencia:
- d) Resumen
- e) Palabras claves (keywords) (español– inglés)
- f) Cuerpo del manuscrito
 - ✓ Introducción
 - ✓ Material y método
 - ✓ Resultados
 - ✓ Discusión o comentario
 - ✓ Conclusiones
 - ✓ Agradecimientos (opcional)
 - ✓ Conflicto de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

El estilo de citación que utiliza la Revista es Vancouver, define que las referencias se enumeren conforme se citan los autores en el cuerpo de texto. Deben usarse superíndices en números arábigos.

En caso de dudas sobre la forma correcta de citar una referencia, se sugiere consultar la página <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>, en la cual se encuentran ejemplos de todos y cada uno de los posibles casos.

in sequence. Likewise, it is indispensable to acknowledge the source even if it is a result of the study in question.

Tables should not use vertical or horizontal lines, each column should have the proper heading and the heading must not include explanatory notes or references. If necessary, references should be placed in the table footnotes. Images should be submitted in bitmap (*.bmp), GIF (*.gif), JPEG (*.jpg), TIFF (*.tif) formats, and must have a minimum resolution of 300 dpi. Graphs should not be submitted in 2D circle (pie) charts.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Title Page: contains a letter acknowledging the review and approval of the manuscript being submitted, signed by the main author and co- authors.

Article Structure

- a) Title (in Spanish and English)
- b) Names and affiliations of the authors
- c) Corresponding author:
- d) Abstract
- e) Keywords (in Spanish and English)
- f) Body of the manuscript text
 - ✓ Introduction
 - ✓ Materials and Methods
 - ✓ Results
 - ✓ Discussion or Comment
 - ✓ Conclusions
 - ✓ Acknowledgements (optional)
 - ✓ Conflicts of interest

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

References are numbered in the order in which authors are cited in the body of the text according to the Vancouver guidelines. Use superscript Arabic numerals.

In case you have any questions on the correct way of citing a reference, we suggest consulting: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>, which includes examples of any possible case.



Editorial

El camino recorrido para nuestra acreditación

Sergio A. Parra Duarte MD^a

^aRectorFundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

El 9 de diciembre de 2019 mediante resolución No. 013601, el Ministerio de Educación Nacional otorgó la Acreditación de Alta Calidad a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Este reconocimiento llena de orgullo nuestros corazones y es el fruto del compromiso y responsabilidad con que la FUCS a través del plan estratégico 2016-2019 se dio a la tarea de enmarcar perspectivas y objetivos para alcanzar esta distinción.

La orientación de la FUCS desde su fundación ha sido la formación de recurso humano para el sector de la salud, contribuyendo al desarrollo de la investigación y a la solución de los problemas de la comunidad; trabajando y gestionando sus procesos hacia la consolidación de la calidad, ha desarrollado ejercicios de autoevaluación enfocados al mejoramiento continuo. Como resultado de estos ejercicios, logró acreditar el 80% de sus programas de pregrado y 10 de sus programas de posgrado médico-quirúrgicos. Esto se traduce en que de la oferta total de la institución, el 41% de los programas acreditables ya están acreditados.

El proceso de autoevaluación con fines de acreditación institucional se desarrolló tomando como referencia los Lineamientos para la Acreditación Institucional 2015, expedidos por el Consejo Nacional de Acreditación (CNA). Iniciamos entonces el proceso en el año 2017,

una vez finalizaron las autoevaluaciones de las primeras especialidades médicas, ya que se consideró fundamental examinar el desempeño institucional en su totalidad.

En mayo de 2018, se remitió al CNA el documento de “Condiciones iniciales”, y en julio del mismo año recibimos la visita de los doctores Fernando Cantor Rincón y William Cornejo Ochoa miembros del CNA quienes valoraron las condiciones iniciales y dejaron importantes recomendaciones:

- Buscar un mayor marco de coherencia entre los propósitos de investigación e internacionalización declarados por la Institución en su Misión y Visión.
- Consolidar una comunidad académica y científica al interior de la institución que permita mejorar la proporción profesor/estudiante. El núcleo de docentes de la Institución está constituido por 37 docentes de tiempo completo (11 de contrato indefinido y 26 con contrato anual), y 37 docentes de medio tiempo (14 con contrato indefinido y 23 con contrato anual), para un total de 3.497 estudiantes, que equivale a una relación aproximada de 1:63
- Continuar con el proceso orientado a fortalecer la carrera docente y la contratación indefinida de los profesores.
- Consolidar los procesos de investigación a través del desarrollo de un mayor número de proyectos de investigación que culminen en productos de impacto.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: 4 de febrero 2020
Fecha aceptado: 6 de febrero 2020

Autor para correspondencia.
Sergio Augusto Parra
rectoria@fucsulad.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.1013

- Fortalecer en el currículo de pregrado la formación en investigación.
- Seguir trabajando en la formación en segundo idioma tanto de estudiantes como de docentes.
- Proyectar y consolidar la cooperación académica y científica con comunidades extranjeras.
- Continuar con la política tendiente a armonizar las labores asistenciales con las actividades docentes e investigativas de los docentes en áreas clínicas.
- Insistir en la formación pedagógica y actualización en este tema de los profesores vinculados a la universidad y a los campos de práctica.
- Trabajar en el desarrollo de sistemas de información sobre los egresados y aumentar la participación de los egresados en la vida institucional.

Hecho el trabajo de mejora sobre estas recomendaciones, el 21 de diciembre de 2018, la FUCS radicó ante el CNA, el informe de autoevaluación. Este informe presentó en la primera parte el contexto institucional, expuso una breve historia de la institución, presentó la misión, la visión, los elementos que la caracterizan y la diferencian de otras, su organigrama, los temas que definen su planeación estratégica y un consolidado de los principales datos estadísticos que identifican a la FUCS. La segunda mostró el proceso metodológico que se adelantó para el desarrollo del proceso; y la tercera expuso los resultados de la autoevaluación y finalizó con las calificaciones obtenidas, la síntesis acerca de la calidad de la institución y el plan de mejoramiento.

El proceso de autoevaluación se distinguió por su carácter participativo y transparente; así mismo, permitió reconocer las fortalezas y las oportunidades de mejoramiento de la FUCS y, en consecuencia, ha ampliado su capacidad de autorregulación.

En el marco de este proceso la institución decidió realizar una visita de pares colaborativos, esta visita contribuyó a identificar otras oportunidades de mejora desarrollada durante los días 6, 7 y 8 de marzo de 2019 con el acompañamiento de los doctores Gustavo Reyes, y Alberto Jaramillo, quienes por su amplia experiencia en procesos de aseguramiento de la calidad en Educación Superior enriquecieron con sus apreciaciones aún más el proceso.

El 28 de febrero de 2019 recibimos comunicación del CNA donde nos notificaron que la visita de evaluación externa se realizaría durante los días 20, 21 y 22 de marzo de 2019.

Para esta visita fueron comisionados los doctores: Álvaro Zapata Domínguez, Bibiana Vélez Medina, Miguel Ruíz Rubiano, Gustavo Álvarez, Zuaney Paba Argote y Edilberto Montaña Orozco.

El resultado de la evaluación externa fue muy satisfactorio pues de los 12 factores analizados 2 cumplían plenamente y 10 en alto grado con las condiciones de calidad.

El CNA destacó como principales fortalezas:

- El reconocimiento y trayectoria de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
- La planta docente con óptimas condiciones de vinculación, alto nivel de formación y adecuada relación docente estudiante.
- La importante función social, pertinencia y relevancia social de la FUCS a través de la intervención de los hospitales y las actividades de docencia-servicio.
- Las acciones de carácter social con proyección comunitaria en el ámbito de la salud y con especial relevancia los proyectos en desarrollo en la ciudad de Cúcuta y el departamento del Guainía.
- Las políticas y prácticas institucionales relacionadas con el desarrollo de las competencias genéricas, la pertinencia, la flexibilidad, la interdisciplinariedad y la internacionalización del currículo.
- Los convenios nacionales e internacionales a través de los cuales se ha generado la movilidad entrante y saliente de estudiantes y profesores.
- El número de grupos de investigación y su clasificación en Colciencias, como también el número de docentes reconocidos.
- La existencia y el funcionamiento de semilleros de investigación, articulados a los grupos de investigación.
- La producción científica de artículos, capítulos de libro y libros, destacando un porcentaje importante de artículos indexados en Scopus.
- La pertinencia de los dos hospitales universitarios acreditados y propios.
- La política de Bienestar Universitario por medios de sus actividades en promoción de la salud, cultura y deportes.
- La existencia de adecuados mecanismos de seguimiento a egresados.
- La infraestructura y espacios de práctica con alta tecnología, equipos y espacios de simulación y laboratorios provistos de los materiales necesarios.
- El promedio del puntaje global en las pruebas Saber Pro 2018 obtenido por los estudiantes es igual o superior al promedio del puntaje global a nivel nacional.
- La deserción que el periodo 2016-2 fue de 7.83% en comparación con la deserción a nivel nacional que estaba en un valor del 14.21%.
- El sistema de autoevaluación institucional, el cual ha sido instrumento fundamental en los procesos aseguramiento de la calidad.

El resultado de todo este juicioso trabajo como ya fue enunciado es la obtención de nuestra querida acreditación de alta calidad.

Que significa ese reconocimiento para nuestra institución:

Ventajas

- Eleva su prestigio como institución de alta calidad.
- Eleva el reconocimiento institucional de cara a la comunidad académica nacional e internacional, al tiempo

que asegura procesos de fortalecimiento institucionales, pedagógicos, curriculares e investigativos.

- Demuestra que tiene la capacidad de responder a nuevos retos de la Educación Superior y a los requerimientos de la modernización e internacionalización.
- Fortalece sus relaciones con otras instituciones acreditadas.
- Consolida la participación institucional con comunidades académicas nacionales e internacionales.
- Facilita la participación de sus docentes en redes y asociaciones en el ámbito nacional e internacional.
- Consolida la cultura de la Autoevaluación y la Autorregulación.
- Expertos afirman que se ha convertido en un criterio de selección fijarse en la calidad de la institución de educación superior de la cual es egresado el aspirante a un cargo dentro de la empresa, además ser egresado de una institución acreditada puede implicar un mejor salario de enganche en el momento de vincularse al mercado laboral y facilita la consecución de créditos para financiar estudios universitarios.
- La institución es vinculada a programas del estado como el de "Generación E".
- Beneficia a todos los integrantes de la IES (estudiantes, docentes, egresados y administrativos) ya que consolida su prestigio.
- La acreditación institucional permite a sus estudiantes optar a beneficios estatales, como becas y crédito con aval del estado.

Beneficios

- Acceso a becas y créditos del estado.
- Mayores y mejores posibilidades de empleo.
- Mejor remuneración salarial.
- Homologación de títulos internacionales.

No me resta más que brindar mis más profundos agradecimientos por el excelente trabajo a la División de Aseguramiento de la Calidad en cabeza de su líder Claudia Moreno, al acompañamiento y asesoría de María Dolores Pérez, al acompañamiento de la División de Gestión de Proyectos, a la juiciosa labor de las Divisiones de Investigaciones y Proyección Social con sus diferentes dependencias. A los vicerrectores, decanos, docentes, al personal administrativo y a los estudiantes.

A nuestros hospitales universitarios, Hospital de San José y Hospital Infantil Universitario de San José, a sus directivos, al Consejo Superior en cabeza del Dr. Jorge Gómez Cusnir y demás cuerpos colegiados de nuestra institución.

A toda la comunidad FUCS les digo, "la acreditación es la cultura del mejoramiento continuo sobre la cual debemos desarrollar nuestro quehacer académico y administrativo para que la FUCS nunca deje de ser la Institución reconocida en la formación del talento humano en el área de la Salud".

Rector

#SoyFUCS

De San José mi escuela mi casa



Editorial

Jorge García Gómez

☀ Diciembre 27 de 1922 † Enero 9 de 2020

Jorge Gómez Cusnir MD^a

^aPresidente Sociedad de Cirugía de Bogotá



Me han encomendado la honrosa tarea de resumir en breves palabras lo que representó nuestro querido Profesor Jorge García Gómez, quien viajó al reencuentro con su esposa Isabel Gómez fallecida apenas hace unos años en 2017, su eterno amor y compañera de siempre, formada en Filosofía y letras en Newton College de Boston y con quien construyó esta hermosa y numerosa familia a quienes siempre se refería con gran orgullo de esposo, padre, abuelo y colega.

Tuve la fortuna de ser su alumno de pregrado como estudiante del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario y después me honró con su amistad y cariño, como colega y compañero de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José, la cual tengo el honor de presidir, gracias a su apoyo incondicional y confianza, al que se han sumado en estos años el de todos sus miembros.

Hacer un recuento histórico de su vida y obra sería una tarea ardua y extensa por lo prolifera, exitosa y productiva que fue su actividad profesional y académica. Nos prolongaríamos mucho si quisiera resaltar sólo algunos de los principales aspectos del trasegar profesional de nuestro querido Profesor, Maestro y amigo, de quién en el campo no sólo profesional, social y familiar ha sido verdaderamente ejemplo y guía por su compromiso, ética y talante como buen santandereano, no sólo en nuestra formación y actividad profesional, sino también el consejero y amigo de todos sus colegas, en muchas de nuestras inquietudes profesionales, personales y de vida.

Médico de la Universidad Nacional graduado en 1948, con una tesis meritoria firmada por el decano el Maestro Arturo Aparicio Jaramillo. Con su dedicación y templanza fue construyendo y ganando una posición de prestigio y relevancia en la medicina nacional e internacional. Aceptó el cargo de interno de órganos de los sentidos del Hospital

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: 13 de febrero 2020
Fecha aceptado: 14 de febrero 2020

Autor para correspondencia.
Jorge Gómez Cusnir
asistentepresidencia@hospitaldesanjose.org.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.1022

de San José por nominación del Profesor Jorge Suárez Hoyos, quién ocupó la presidencia de la Sociedad de Cirugía de Bogotá entre 1951 a 1953.

Se vinculó a la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José desde 1954 hasta alcanzar la calidad de Miembro Honorario. En 1961 fundó la Asociación Colombiana de Otorrinolaringología la cual también presidió. Creó la primera escuela de fonoaudiología en Colombia con la Universidad del Rosario en 1966. Ocupó la jefatura del servicio de ORL de nuestro hospital entre 1960 y 1981, el cual lideró con especial cariño, compromiso y dedicación, dejando el legado no sólo en un sinnúmero de publicaciones, artículos y libros de la especialidad que todos le agradecemos y en especial sus discípulos.

Su intachable hoja de vida y liderazgo lo hizo merecedor al cargo de Viceministro de Salud en 1981 hecho por el presidente Turbay Ayala y en 1982 es nombrado Ministro de Salud por el Presidente Belisario Betancourt. Fue viajero incansable a todos los rincones del territorio nacional, escribió la primera ley promulgada en el país sobre el ruido y la contaminación ambiental, trajo a Colombia los primeros tomógrafos computarizados y estuvo en contacto con las comunidades indígenas entre otras muchas actividades

en salud pública, siempre dando prioridad a las madres y niños. En síntesis, su vida está escrita en letras de molde en la Historia Médica y del desarrollo de ORL nacional y mundial.

No puedo dejar de resaltar la amistad que tanto el Profesor Jorge García y su señora Isabel, tuvieron en vida con mi padre y mi madre, con quién no sólo compartieron bellos episodios de vida, la Academia de Medicina y los mejores recuerdos, sino también los unían sus ancestros santandereanos. Por esta razón compartimos en muchas ocasiones las mismas ideas y puntos de vista de la política y el quehacer médico en nuestra institución y cuyo progreso y desarrollo lideró por muchos años, en particular el de su querido servicio de otorrinolaringología del que siempre estuvo pendiente y hacía comentarios en nuestras reuniones mensuales.

Ese afecto que profesó a la Institución y a su Servicio siempre le fue gratamente correspondido por sus discípulos y colegas, a quién reconocían por su liderazgo nacional e internacional, su hidalguía y buen humor.

Profesor Jorge García Gómez ha sido para mí un honor escribir estas palabras. Que Dios lo lleve en su gloria y descanse en paz querido Maestro.





Artículo de revisión

Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico

Alejandra Bello MD^a

Drug induced cardiotoxicity: long QT syndrome with arrhythmogenic potential

^aToxicología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El uso de medicamentos que prolongan el QT aumenta el riesgo de arritmias cardiacas, en especial taquicardia ventricular polimórfica tipo torsión de puntas (TdP), dando lugar a estancias hospitalarias prolongadas, consulta a servicios de urgencias o incluso la muerte, lo que hace importante conocerlos para prevenir este tipo de reacciones adversas incluso antes de la prescripción. Esta revisión está enfocada hacia los medicamentos de uso común tanto hospitalarios como ambulatorios que puedan producir prolongación del QT y TdP, el mecanismo por el cual se desarrolla este tipo de comorbilidad, los factores de riesgo en el paciente, el enfoque para su prevención y en caso de que se presente cómo debe ser su manejo. Los medicamentos que pueden causar prolongación del QT deben ser identificados y debidamente estudiados por parte del personal hospitalario y ambulatorio para de esta manera evitar reacciones adversas.

Palabras clave: prolongación del QT, medicamentos, torsión de puntas, arritmias, cardiotoxicidad.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: enero 10 de 2019
Fecha aceptado: julio 22 de 2019

Autor para correspondencia.
Dra. Alejandra Bello
alejab44@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.865

ABSTRACT

The use of drugs that prolong the QT interval is associated with increased risk of cardiac arrhythmias, especially *torsades de pointes* (TdP) type polymorphic ventricular tachycardia, leading to long hospital stays, consultation to emergency services or even death. Thus, knowing about these drugs is important to prevent this type of reactions even before prescription. This review focuses on commonly used drugs that prolong the QT interval and may induce TdP in the hospital as well as in the outpatient setting, mechanisms of QT drug-induced prolongation, pre-disposing risk factors, prevention interventions and management for these arrhythmias. The drugs inducing prolonged QT must be identified and duly studied by the hospital staff as well as the outpatient clinic staff to prevent adverse reactions.

Key words: prolongation of the QT interval, drugs, torsades de pointes, arrhythmias, cardiotoxicity.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT prolongado producido por medicamentos se asocia con arritmias cardíacas especialmente taquicardia ventricular (TV) polimórfica tipo torsión de puntas (TdP), que puede ser transitoria o progresar a fibrilación ventricular y a su vez puede conducir a la presentación de paro cardíaco o muerte súbita.¹⁻⁴

Las primeras investigaciones se remontan a más de 100 años en los estudios realizados con quinidina, utilizada para el manejo de la fibrilación auricular, la cual generaba síncope caracterizado por prolongación del intervalo QT y aparición de TV lo que fue denominado como síncope de quinidina.^{1,3,5}

En 1966 el cardiólogo francés Dessertenne describió el patrón electrocardiográfico de la TV al cual nombró torsión de puntas y lo asoció con prolongación del intervalo QT; después en 1970 y 1980 se asoció con agentes antiarrítmicos como la quinidina, disopiramida y procainamida, hasta los medicamentos actuales que conforman grupos como antihistamínicos, antibióticos, opiáceos, antifúngicos, quimioterapéuticos e hipolipemiantes.^{1,6,7}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de TdP inducida por fármacos es difícil de estimar debido a que en la mayoría de los casos la arritmia es transitoria y su diagnóstico requiere de la toma de un electrocardiograma (ECG) durante el episodio para documentar la prolongación del QT y las características de la TV. La prescripción de este tipo de fármacos representa entre 2 y 3% del total de la formulación en países como el Reino Unido e Italia.^{1,2,8}

Se calcula que cerca de 5 a 7% de los informes de TV o FV fueron TdP con una tasa anual de 0.8 a 1.2 por millón de personas/año. Los antibióticos más prescritos en el

mundo como levofloxacina, eritromicina, claritromicina y azitromicina son los que más se asocian con prolongación del QT, riesgo de TdP, aumento de muerte súbita o arritmias ventriculares. El 70% de los casos se producen en mujeres de edad avanzada >60 años. Dentro de los factores de riesgo específicos para la prolongación del QT se encuentran: sexo femenino, bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, uso de diuréticos, hipotermia y antecedente de enfermedad coronaria. En cuanto al medicamento se debe tener en cuenta la dosis, ruta de administración, metabolismo y eliminación.^{1,2}

DEFINICIÓN

La agencia europea de medicamentos (EMA) y la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU (FDA) encontraron que 38 medicamentos son reconocidos por su potencial de causar TdP, mientras que 72 prolongan el intervalo QT¹, dividiéndolos en cuatro categorías con potencial “torsadogénico”, las cuales son: con riesgo conocido de TdP, posible riesgo de TdP, riesgo condicional de TdP y medicamentos que se deben evitar en pacientes con síndrome de QT largo (tabla 1).^{4,6}

Mecanismos de prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT inducida por los fármacos se relaciona con sus propiedades, dosis e interacciones con otros xenobióticos (ej. medicamentos, tóxicos). Ocurre por un aumento de las corrientes despolarizantes y disminución de las polarizantes, lo que prolonga el potencial de acción ventricular y después del intervalo QT, dado por el bloqueo de las corrientes de potasio rápidas (IKr) y bajas (IK). Entre otros mecanismos se mencionan el aumento de la corriente de sodio tardía (INa), que puede desencadenar potenciales de acción

Tabla 1. Medicamentos que causan prolongación del QT

Antiarrítmicos: Amiodarona Disopiramida Flecainida Sotalol	Antidepresivos: Amitriptilina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Imipramina
Bloqueadores de canales de calcio: Verapamilo Diltiazem Nifedipino	Anticonvulsivantes: Lamotrigina Oxcarbazepina Fenitoína
Antibióticos: Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) Quinolonas (levofloxacina, moxifloxacino)	Misceláneos: Metadona Antirretrovirales Inhibidores de la protein quinasa Cocaína Cannabinoides Alcohol Amantadina Compuestos organofosforados
Antifúngicos: Fluconazol Ketoconazol	Quimioterapéuticos: Tamoxifeno Lapatinib Vandetanib Nilotinib Trióxido de arsénico Tracolumus
Antieméticos: Domperidona Ondasetron	Antivirales: Foscarnet
Antimaláricos: Quinina Cloroquina	Hormonas: Octreotide Vasopresina
Antihistamínicos: Hidroxicina Difenhidramina	
Antipsicóticos: Clorpromazina Clozapina Haloperidol Quetiapina Risperidona Litio	

Tomado y modificado de Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? Vol. 144, Medicina Clínica. 2015; Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada síndromes; Poluzzi E. Drug-Induced Arrhythmia : Bridging the Gap Between Pathophysiological Knowledge and Clinical Practice; Drug Saf. 2017; Ng TMH, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, et al. Drug-Induced QTc-Interval Prolongation in the Intensive Care Unit: Incidence and Predictors.

por alteración de la señalización del segundo mensajero, lo cual no permite la repolarización (efecto proarrítmico) y la reducción de la señalización del fosfoinositol-3-quinasa (PI3K), modulador de múltiples corrientes iónicas, además de la susceptibilidad genética del individuo.^{2,9,10}

Marcadores electrocardiográficos

La prolongación del QTc se define como la duración >450 ms en hombres, >470 ms en mujeres asociado con TdP en el ECG, reanimación cardiaca exitosa y síncope o mareo severo.^{1,2} Existen diferentes maneras de calcular este

Tabla 2. Métodos para calcular QTc

Bazett: $QTc = QT / (\sqrt{RR})$

Fridericia: $QTc = QT / (RR/3)$

Framingham: $QTc = QT + 0.154(1 - RR)$

Tomado y modificado de Drug and Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy; Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003; 8(4):343-51.

intervalo entre los cuales se encuentran los métodos de Bazett, Fridericia y Framingham los cuales se muestran en la (tabla 2).^{2,8,11-13}

Causas asociadas con torsión de puntas (TdP) y prolongación del intervalo QT

Entre las causas más frecuentes asociadas con la TdP se encuentran las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia y patologías como el hipotiroidismo, la hipotermia y la bradicardia extrema. Existe más riesgo que esta se presente cuando hay un QTc >500 ms y aumento del QTc por medicamentos >60 o 70 ms de manera rápida.^{1,2}

Entre los escenarios clínicos que aumentan el riesgo de TdP se encuentran el tratamiento con medicamentos que prolongan QT, el uso de agentes diuréticos perdedores de potasio, emesis o diarrea que causan alteraciones electrolíticas que potencian los efectos de estos fármacos (ej. antieméticos, antibióticos macrólidos, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos), la utilización crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) que genera

hipomagnesemia y/o hipopotasemia, y la prescripción de un beta bloqueador que reduzca la frecuencia cardiaca y prolongue el intervalo QT. También se ha descrito cuando se emplean dosis altas de un fármaco que prolongue el QT, intentos de suicidio con dosis tóxicas de fármacos (ej, antipsicóticos y carbonato de litio, entre otros), enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, prolapso de válvula mitral o canalopatías, enfermedad hepática, diabetes mellitus, obesidad, anorexia nerviosa, accidente cerebrovascular (ACV), hemorragia intracraneana y subaracnoidea, trauma craneo encefálico (TCE) e insuficiencia renal.^{1,2,4,14,15}

Además, se conoce que la susceptibilidad genética, especialmente los fenotipos (síndromes de QT largo, QT corto, polimórfico catecolaminérgico y síndrome de Brugada) se asocian con la prolongación del intervalo QT producido por fármacos en ausencia de cardiopatía estructural^{8,16,17}, sin embargo la información actual aún parece estar limitada, como se explica a continuación.

Síndrome de QT corto (SQTS)

Trastorno hereditario de la repolarización cardiaca caracterizado por un QT muy acortado en el ECG que lleva a arritmias auriculares y ventriculares, además de muerte súbita en individuos con corazones estructuralmente normales. Debe sospecharse en quienes muestran el intervalo QT <360 ms con antecedente de síncope, muerte súbita, fibrilación auricular o familiares que presenten la misma patología.^{16,18}

Síndrome polimórfico catecolaminérgico (LQTS)

Es una de las canalopatías cardiacas más comunes, puede presentarse secundaria a síncope inducido por el ejercicio o en casos de muerte cardiaca súbita con electrocardiograma normal en reposo. Se considera altamente letal y su diagnóstico se realiza con base en los síntomas y los antecedentes familiares. Se caracteriza por la presencia de taquicardia ventricular bidireccional, ectopia ventricular creciente, bigeminismos o taquiarritmias supraventriculares.¹⁴⁻¹⁶

Síndrome de Brugada

Enfermedad hereditaria asociada con retraso de la conducción ventricular derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Se han conformado dos hipótesis como mecanismos de inducción del síndrome de Brugada: despolarización y repolarización, en los cuales se ve afectada la conducción y la dispersión del potencial de acción en el ventrículo derecho (**tabla 3**). Se caracteriza por síncope o muerte súbita secundaria a fibrilación ventricular, puede exacerbarse con la administración de bloqueadores de sodio u otros medicamentos que se aprecian en la (**tabla 3**).^{8,16,19-21}

Tabla 3. Medicamentos que inducen síndrome de Brugada

Antiarrítmicos
Flecainida
Procainamida
Propafenona
Antidepresivos
Amitriptilina
Imipramina
Litio
Fluoxetina
Paroxetina
Antipsicóticos
Tioridazina
Antiepilépticos
Oxcarbazepina
Antihistamínicos
Difenhidramina
Dimenhidrinato
Otras sustancias
Cocaína
Alcohol
Metoclopramida
Acetilcolina

Tomado y modificado de Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? Vol. 144, Medicina Clínica. 2015; Konstantopoulou A. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Los inhibidores de isoenzimas citocromo P 450 del grupo 3A4 (CYP3A4) y 2D6 (CYP2D6) aumentan el potencial "torsadogénico" porque disminuyen el metabolismo hepático de algunos fármacos, con la consecuente elevación de los niveles plasmáticos y aumento del potencial arritmogénico.^{3,8} El CYP3A4 puede inhibirse por antibióticos (macrólidos, quinolonas), antifúngicos (azoles), proquinéticos (cimetidina), antidepresivos (fluoxetina), antivirales (inhibidores de la proteasa) y antiarrítmicos como la amiodarona, además de la edad, antecedente de tabaquismo, enfermedad hepática, polimorfismos y el jugo de toronja. El CYP2D6 está ausente en cerca de 7% de los individuos por pérdida de las variantes del gen funcional. Dichas interacciones y los medicamentos causantes pueden consultarse en la (**tabla 4**).^{3,8,22}

SINTOMATOLOGÍA

En ausencia de arritmias los pacientes pueden encontrarse asintomáticos. La manifestación y la intensidad de los síntomas dependen de la duración de las alteraciones electrocardiográficas o del tipo de arritmia

Tabla 4. Isoformas CYP

	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
Medicamentos que prolongan QT	Haloperidol Amitriptilina	Haloperidol Amitriptilina Quinidina	Eritromicina Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Amiodarona Haloperidol Quinidina Metadona
Inhibidores de CYP	Fluoroquinolonas Amiodarona Jugo de uva	Ritonavir Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Amiodarona Quinidina Metadona	Inhibidores de la proteasa Imidazol Diltiazem Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Eritromicina Jugo de uva

Tomado y modificado de Wi B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. 2016; 1–15; Konstantopoulou A. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice; Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. 2015.

presentada, siendo más severos en la TdP que cursa con la presencia o no de comorbilidades.¹¹ Entre los síntomas más comunes se encuentran palpitaciones, síncope o lipotimia, convulsiones, paro cardíaco súbito siendo lo más frecuente con lipotimia no asociada con palpitaciones.¹¹

TRATAMIENTO PREVENTIVO

Se deben evaluar los factores de riesgo (edad, sexo, inestabilidad hemodinámica, interacciones medicamentosas y anormalidades cardíacas previas), verificar la historia clínica analizando la lista de medicamentos, los exámenes de laboratorio y ECG previos, evaluar el estado clínico del paciente (hipocalemia/hipomagnesemia) y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda.²³

EMERGENCIAS

El paciente se debe monitorizar en la sala de reanimación, tomando ECG de 12 derivaciones y evaluando si hay trastornos hidroelectrolíticos (hipocalemia/hipomagnesemia). Se verifica si el estado hemodinámico es inestable (tensión arterial sistólica >90 mm Hg, FC > 150 latidos por minuto, pérdida o alteración del estado de conciencia, dolor torácico) y proceder a la cardioversión, o bien si es estable para administrar sulfato de magnesio 1-2 g intravenoso durante 15 minutos (independiente de la concentración sérica).²⁴ Cuando el paciente no responde al sulfato de magnesio puede procederse a la colocación de marcapaso intravenoso temporal en caso de TdP con bradicardia y se trasladará a la unidad de cuidados intensivos (UCI).²⁴

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora no declara conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639-50. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- Vlachos K, Georgopoulos S, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. An update on risk factors for drug-induced arrhythmias. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(1):117-27. doi: 10.1586/17512433.2016.1100073.
- Wisniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:12. doi: 10.1186/s40360-016-0053-1.
- Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? *Medicina Clínica.* 2015;144(6):269-74.
- Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther.* 2017;176:48-59. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.001.
- Poluzzi E, Raschi E, Diemberger I, De Ponti F. Drug-Induced Arrhythmia: Bridging the Gap Between Pathophysiological Knowledge and Clinical Practice. *Drug Saf.* 2017;40(6):461-4. doi: 10.1007/s40264-017-0529-y.
- Lee A, Pickham D. Basic Cardiac Electrophysiology and Common Drug-induced Arrhythmias. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28(3):357-71. doi: 10.1016/j.cnc.2016.04.007.

8. Konstantopoulou A, Tsirikas S, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. *World J Cardiol.* 2013;5(6):175-85. doi: 10.4330/wjc.v5.i6.175.
9. Ng TM, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, et al. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. *Journal of pharmacy practice.* 2010;23(1):19-24. doi: 10.1177/0897190009356549.
10. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *The New England journal of medicine.* 2004;350(10):1013-22. doi: 10.1056/NEJMra032426.
11. Drug and Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy. *BMJ.* 2016;353:i2732. doi: 10.1136/bmj.i2732.
12. Manini AF, Nair AP, Vedanthan R, Vlahov D, Hoffman RS. Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(2). doi: 10.1161/JAHA.116.004320.
13. Hoogstraaten E, Rijkenberg S, van der Voort PH. Corrected QT-interval prolongation and variability in intensive care patients. *Journal of critical care.* 2014;29(5):835-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.005.
14. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart rhythm.* 2017;14(1):e41-e4. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012.
15. Passman R, Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *The Medical clinics of North America.* 2001;85(2):321-41. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70318-7.
16. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart rhythm.* 2009;6(8 Suppl):S51-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.02.009.
17. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *American heart journal.* 2002;143(1):7-14. doi: 10.1067/mhj.2002.120295.
18. Gringut S. Short QT Syndrome. In: Ferri FF, editor. *Ferri's Clinical Advisor* 2018. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1174-5.e1.
19. Avci A, Yilmaz A, Celik M, Demir K, Keles F. Successful treatment of suicide attempt by megadose of propafenone and captopril. *Cardiovascular toxicology.* 2013;13(3):230-3.
20. Ari ME, Ekici F. Brugada-Phenocopy Induced by Propafenone Overdose and Successful Treatment: A Case Report. *Balkan medical journal.* 2017;34(5):473-5. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.1185.
21. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggreffe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology.* 2012;45(5):433-42.
22. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *British journal of clinical pharmacology.* 2016;81(3):420-7. doi: 10.1111/bcp.12726.
23. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *The American journal of emergency medicine.* 2017;35(12):1928-33.
24. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC.* 2016;149(3):139-52. doi: 10.1177/1715163516641136.





Artículo de revisión

Funcionamiento del ciclo de Krebs durante la sepsis y el choque séptico. Una mirada al metabolismo intermediario durante condiciones de hipoxia

The krebs cycle during sepsis and septic shock: a look at intermediate metabolism in hypoxia

Juan Daniel Caicedo MD^a
Juan José Diaztagle MD^b
Alejandro Navarrete MD^c
César Andrés Lamilla MD^c
Martín Ocampo MD^d
Sergio Latorre MD^d
Jorge Iván Alvarado MD^e
Luis Eduardo Cruz MD^f

^aMaestría en Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

^bDepartamento de Ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Departamento Médico. Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

^cFacultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Semilleros de Investigación en Medicina Interna. Bogotá DC, Colombia.

^dMedicina Interna; Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^eMédico Anestesiólogo Centro Policlínico del Olaya, Candidato Maestría en Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

^fDepartamento de Ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá. Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

El choque séptico es una patología que involucra alteraciones hemodinámicas y compromiso de la microvasculatura que derivan en una disfunción celular que conlleva a la falla orgánica múltiple propia de esta enfermedad. Los protocolos de manejo actuales se centran en la normalización de variables macrohemodinámicas y biomarcadores relacionados con la hipoxia tisular, convirtiéndose en un desafío clínico que requiere el reconocimiento temprano, el control de la infección y la optimización del estado hemodinámico del paciente. En los últimos años se ha identificado que la disfunción multiorgánica que se observa en el choque séptico se encuentra relacionada con el desarrollo de disfunción mitocondrial. Se han planteado dos posibilidades para explicar el surgimiento de esta disfunción mitocondrial, que son el convectivo e inmunometabólico. Dentro del contexto metabólico se observa que el ciclo de Krebs puede funcionar en un entorno de hipoxia mediante la fragmentación y reorientación de sus reacciones enzimáticas, permitiendo la adaptación al metabolismo intermediario a la noxa séptica.

Palabras clave: Ciclo de Krebs; sepsis; choque séptico; hipoxia; mitocondria.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: enero 10 de 2019

Fecha aceptado: septiembre 10 de 2019

Autor para correspondencia.

Dr. Juan Daniel Caicedo

jdcaicedor@unal.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.969

ABSTRACT

Septic shock is a condition involving hemodynamic alterations and microvascular dysfunction which lead to cellular dysfunction which is typically linked with multiple organ failure. Current management guidelines focus in reestablishing normal macro hemodynamics and biomarkers related with tissue hypoxia. This poses a clinical challenge requiring early recognition, effective infection control and optimization of hemodynamic status in the septic patient. Over the last years multiple organ involvement in septic shock has been correlated with impairment of mitochondrial function. Convective transport and immune cell metabolism have been proposed as two possible reasons for mitochondrial dysfunction during sepsis. Within the metabolic context it is evidenced that the Krebs cycle remains operational even in hypoxic environments by means of fragmentation and reprogramming of enzyme-mediated reactions, activating intermediate metabolism adaptation mechanisms in response to a septic noxa.

Key words: Krebs cycle; sepsis; septic shock; hypoxia; mitochondria.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología heterogénea y multicausal que afecta la hemodinámica del paciente, la microcirculación, el endotelio, el sistema hemostático inmunológico, y el metabolismo celular, desarrollando hipoxia celular y un desequilibrio en el estado oxidoreductor.¹⁻³ Es una entidad que progresa desde una infección localizada hasta un compromiso sistémico, que se caracteriza por la instauración de una disfunción multiorgánica (DMO) e hipoxia tisular.⁴ El fenómeno de hipoperfusión tisular se ha documentado de manera amplia en esta patología y tradicionalmente se considera secundaria a alteraciones macrohemodinámicas y microcirculatorias, siendo esta la causa principal para el desarrollo de la hipoxia tisular. Sin embargo, el entendimiento fisiopatológico de la sepsis implica una serie de cambios metabólicos que poseen una naturaleza dinámica durante la sepsis y conllevan al desarrollo de DMO. El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento del ciclo de Krebs durante la instauración de la hipoxia con el propósito de lograr entender los fenómenos de reprogramación metabólica que acontecen en torno al metabolismo intermediario.

mejorar la perfusión tisular en instancias avanzadas del choque séptico.¹⁰ A continuación se analizarán en forma breve las alteraciones macrovasculares y microvasculares que acontecen durante el choque séptico que explican la alteración en el consumo de oxígeno por mecanismos convectivos.

Disfunción macrovascular: el compromiso macrovascular en la sepsis fue bien analizado en los estudios de modelos animales y de pacientes con esta entidad en la segunda mitad del siglo XX.¹¹ Estas investigaciones documentaron la disfunción del sistema cardiovascular con diferentes patrones hemodinámicos. Inicialmente el gasto cardíaco (GC) disminuye debido al descenso del volumen plasmático, el incremento de la capacitancia venosa (CV), el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVPulm)¹² y el deterioro de la contractilidad biventricular.¹³ Sin embargo, posterior a la resucitación volumétrica se observa un patrón de GC incrementado que compensa la fuga del plasma sanguíneo por los capilares, además de aumento en la CV y la RVPulm y el deterioro de la contractilidad miocárdica. El descenso de la presión arterial (PA) que se observa en el paciente séptico depende de manera principal de la caída de la resistencia vascular periférica (RVP) y la depresión en la contractilidad miocárdica que llevan a la necesidad de soporte vasopresor.¹⁴

MECANISMOS CONVECTIVOS DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR

La comprensión de la hipoperfusión tisular en sepsis ha sido objeto de debate en los últimos años y aún no existe un estándar de oro para su evaluación. Recientemente se ha establecido una disociación entre la macro y la microcirculación^{5,6} que conlleva a la heterogeneidad y a la disfunción microcirculatoria, y así a un aporte de oxígeno insuficiente a nivel tisular con descenso del consumo de oxígeno a nivel celular.⁷⁻⁹ Por tanto, la optimización de los parámetros macrocirculatorios puede ser insuficiente para

Disfunción microvascular y daño endotelial: el sistema cardiovascular se encarga de transportar el oxígeno hacia los tejidos metabólicamente activos y es el tono vascular el encargado de regular la entrega del oxígeno, que está determinada según los requerimientos metabólicos de cada órgano.¹⁵ Estos requerimientos se encuentran regulados principalmente por estímulos metabólicos y mecánicos.¹⁶

En la sepsis hay una serie de alteraciones que comprometen la microvasculatura y la función adecuada

del endotelio. Existe un incremento en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (ONSi) de manera heterogénea y en diferentes lechos vasculares, lo que favorece la heterogeneidad microcirculatoria y la aparición de cortocircuitos arteriovenosos.¹⁷ Además, hay destrucción del glucocálix lo cual expone a la célula endotelial al estrés oxidativo que incrementa la permeabilidad vascular,¹⁸ favorece la pérdida de la sensibilidad a las catecolaminas,¹⁹ aumenta la agregación plaquetaria,²⁰ y genera alteraciones reológicas en los eritrocitos, lo cual en conjunto magnifica la heterogeneidad microcirculatoria.²¹ Esta disfunción microvascular lleva a un desbalance en la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno (DO₂ y VO₂), que se correlaciona tradicionalmente con la alteración del funcionamiento mitocondrial.

MECANISMOS INMUNOMETABÓLICOS DE HIPOXIA CELULAR

En los últimos años se ha descrito la presencia de alteraciones en la utilización del oxígeno que ocurre de manera independiente a la estabilidad de los parámetros macro y microvasculares. En este escenario la noxa séptica genera modificaciones en el funcionamiento intrínseco de la respiración celular, configurando así el desarrollo de la llamada “hipoxia citopática”.

Hipoxia citopática: en el choque séptico es posible observar este fenómeno que se define como el proceso patológico que cursa con un descenso en el consumo de oxígeno independiente de su biodisponibilidad.^{22,23} La causa de esta alteración se le atribuye a la señalización humoral mediada por el lipopolisacárido (LPS) durante la instauración de la noxa séptica y la proliferación bacteriana, provocando un estado de hibernación celular en el cual se observa la preservación de la supervivencia celular a costa de una adecuada función tisular y orgánica.²⁴⁻²⁶

Durante el fenómeno de hipoxia citopática existe un sostenimiento de las vías glucolíticas²⁷ en detrimento de la actividad de la fosforilación oxidativa, la cual se encuentra inhibida por la señalización proinflamatoria^{28,29} aumentando así la generación de hidrogeniones³⁰ y la producción de radicales libres.^{31,32} Sin duda, a partir del concepto de hipoxia citopática surgieron diversas formas de estudiar las alteraciones mitocondriales en la sepsis que han sido fundamentales para lograr el avance en el conocimiento de la disfunción celular relacionada con esta entidad. No obstante, hasta el momento los protocolos de manejo se centran de manera específica en variables macrohemodinámicas y otras relacionadas con la perfusión tisular, haciéndose necesario un entendimiento más integral de la disfunción metabólica y celular que ocurre en la sepsis para plantear alternativas terapéuticas que permitan incorporar nuevos elementos en los protocolos de manejo convencionales. A continuación se

analizará la reprogramación del metabolismo intermediario que acontece durante la disfunción mitocondrial que se observa durante la sepsis.

MITOCONDRIA Y SEPSIS

La mitocondria es la estructura más importante en la dinámica energética de nuestros sistemas celulares³³ (figura 1). La utilización del ATP es indispensable para el mantenimiento del funcionamiento celular y su presencia asegura la obtención de reacciones metabólicas dependientes de energía. Los carbohidratos y los lípidos se disponen como fuentes de energía a corto y largo plazo, mientras que las proteínas consolidan la masa funcional y activa del andamiaje celular y su rol como reservas energéticas es pequeño. La oxidación (deshidrogenación) de estas macromoléculas conlleva la pérdida de electrones los cuales son cedidos por las moléculas orgánicas en compañía de hidrógeno (H⁺). Los átomos de hidrógeno son liberados en fases intermedias de la oxidación y captados transitoriamente por la coenzima nicotina adenina dinucleótido (NAD) y por la flavina adenina dinucleótido (FAD). El transporte de los electrones entre cada complejo enzimático en la fosforilación oxidativa (complejos I, II, III, IV, V), produce energía al final de esta fase. Este proceso de síntesis de ATP que conduce a la oxidación de las moléculas transportadoras de electrones (NAD y FAD) generando dióxido de carbono y agua, conocido como respiración mitocondrial. En la mitocondria se llevan a cabo importantes reacciones acopladas que en conjunto producen energía, cada una de ellas con costos y rendimientos energéticos distintos que se emplean de acuerdo con la disponibilidad de sustratos de acuerdo con el tipo de tejido y órgano, que finalmente depende de las necesidades de cada órgano.

La crisis energética de la mitocondria en sepsis: para que una célula desarrolle hipoxia es necesario que las tensiones de oxígeno presentes a nivel mitocondrial se encuentren por debajo del margen requerido para sostener el funcionamiento energético celular en un estado metabólico particular. El término “disoxia” es un estado en el cual la obtención de energía se torna dependiente de la biodisponibilidad de oxígeno,^{34,35} ya que en condiciones “normales” existe una abundancia de este elemento a nivel celular. Durante la hipoxia se reorienta el plan metabólico de la célula y la obtención de energía parte de vías que no consumen oxígeno,³⁶ esta reprogramación metabólica que ocurre durante la hipoxia es derivada de múltiples factores, entre los que se encuentran: la señalización de quinasas destinadas a la supervivencia celular como es el caso de la proteína quinasa A (PKA)^{37,38}, la transcripción por el factor inducible de hipoxia (HIF-1)³⁹ y el incremento en la producción de radicales libres^{40,41} generados por la disfunción de la fosforilación oxidativa. Estos mecanismos

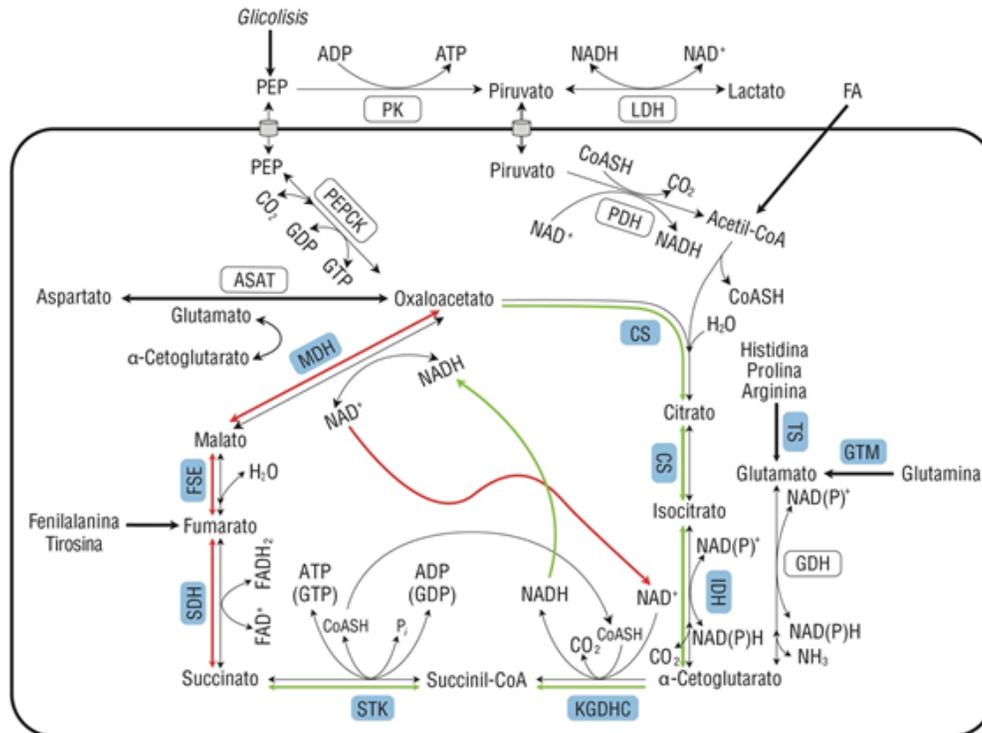


Figura 1. En condiciones de hipoxia el CAT opera revertiendo el funcionamiento de la MDH lo que permite sostener la reacción irreversible de la KGDHC y con esto la anaplerosis del ciclo. El funcionamiento fragmentado del CAT ocurre por dos vías; la vía anterógrada u oxidativa (flechas verdes) que sigue el funcionamiento basal del CAT (flechas negras) y una vía retrograda o reductiva (flechas rojas) que abarca la reversión de las reacciones llevadas a cabo por las enzimas MDH, FMS y SDH. Adaptado de 50. Chinopoulos C. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Neurosci Res.* 2013;91(8):1030-43.

convergen para evitar el metabolismo aeróbico de la mitocondria y favorecer el metabolismo anaerobio mantenido por la glicólisis citoplasmática.

Sin embargo, la dependencia del metabolismo energético en la glicólisis no ocurre solo en condiciones de hipoxia ya que, como ha sido posible evidenciar en algunos modelos celulares de sepsis, existe una sobreexpresión de las enzimas de la glicólisis en condiciones de una adecuada biodisponibilidad de oxígeno, en este escenario se plantea que la disfunción mitocondrial se acompaña de una reprogramación metabólica que favorece el sostenimiento de las vías glucolíticas^{42,43} siendo esta una respuesta que oscila entre adaptativa y deletérea para la supervivencia celular.

Reprogramación metabólica del ciclo de Krebs: en condiciones de hipoxia se presenta un incremento de equivalentes reductores en forma de NADH y FADH₂, lo cual es un reflejo de la alteración del estado oxido-reductor de la célula generando cambios en la actividad del ciclo de Krebs, el cual tradicionalmente se describe como una vía metabólica inhibida durante la hipoxia ya que se ha demostrado la disminución de la actividad de enzimas como la citrato sintasa, piruvato deshidrogenasa (PDH) y los complejos encargados de fosforilación oxidativa en condiciones de hipoxia y sepsis.⁴⁴⁻⁴⁶

Sin embargo, el ciclo de Krebs posee ciertas características evolutivas y bioquímicas que le confieren un funcionamiento diferencial en situaciones con disminución en la biodisponibilidad del oxígeno o ante alteraciones en su utilización. Entre estas características se destacan: 1) el ciclo de Krebs es una vía anfibólica, 2) no involucra la molécula del oxígeno, y 3) es posible un funcionamiento fraccionado.

Es una vía anfibólica pues puede utilizarse en procesos catabólicos o anabólicos con reacciones anapleróticas y catapleróticas, compuesta por múltiples flujos de sustratos los cuales abandonan esta vía cíclica para impedir su saturación e igualmente ingresan para mantener su circulación,⁴⁷ siendo un punto clave en la reprogramación metabólica que ocurre durante la hipoxia.

Es un ciclo que no involucra la molécula del oxígeno. Desde el punto de vista evolutivo inicialmente se encontró en medio anaeróbico, sin que, el oxígeno esté presente en el funcionamiento de ninguna de sus enzimas. Las células eucariotas y algunas procariotas bajo condiciones de anaerobiosis son capaces de no acoplar su funcionamiento al consumo de oxígeno y por ende constituye una vía anabólica con reacciones de tipo reductor para evitar la acumulación de subproductos metabólicos, ya que su funcionamiento es cíclico y solo produce CO₂ a partir de reacciones de descarboxilación. Lo anterior hace pensar

que en condiciones de descenso en la biodisponibilidad del oxígeno la célula presenta adaptaciones que reprograman su metabolismo celular mediante el retorno a uno anaeróbico, en el cual se pierde el funcionamiento cíclico tradicional del de Krebs y se reemplaza por un funcionamiento fraccionado que mantiene el equilibrio entre cataplerosis y anaplerosis.⁴⁸

Puede existir un ciclo de Krebs dividido,⁴⁹ condición demostrada en células tumorales como un mecanismo de supervivencia al medio hipóxico⁵⁰ y que se encuentra representada en la (figura 1). Esta configuración alternativa le permite actuar a sus enzimas en condiciones de hipoxia, para lo cual su funcionamiento se fragmenta de acuerdo con el estado termodinámico de sus reacciones y la energía libre generada por cada una de ellas.⁵⁰ Una fase del ciclo comprende desde la síntesis del citrato hasta la del alfa-cetoglutarato y se le conoce como fase oxidativa, mientras que las siguientes reacciones a partir de la succinato deshidrogenasa (SDH) hacen parte de la fase reductiva, en la que se destaca la reacción mediada por la malato deshidrogenasa (MDH), la cual posee durante el funcionamiento anterógrado del ciclo de Krebs un delta de energía libre positivo que le confiere la facultad intrínseca de funcionar en sentido inverso, generando NAD y malato como productos metabólicos en condiciones en las cuales el funcionamiento anterógrado del ciclo se encuentra inhibido debido a un descenso en la biodisponibilidad del oxígeno o la instauración de la hipoxia citopática. En estas mismas circunstancias, la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) se encuentra inhibida debido al incremento de la relación NADH/NAD que ocurre cuando la fosforilación oxidativa no es capaz de utilizar el oxígeno como último aceptor de electrones.⁵⁰⁻⁵² Considerando que la KGDH es la enzima reguladora del ciclo de Krebs y su reacción es irreversible, en condiciones de hipoxia su funcionamiento se preserva por la reversión de la reacción enzimática llevada a cabo por la MDH, reacción que regenera NAD y con esto permite mantener el flujo metabólico de la KGDH.^{53,54} Por último, el fraccionamiento del ciclo conlleva al surgimiento de una parte oxidativa anterógrada y otra reductiva retrógrada, las cuales confluyen en la generación de succinato^{55,56} debido a que la pérdida de un funcionamiento cíclico trae como consecuencia inevitable la acumulación de un subproducto metabólico.

Reprogramación del ciclo de Krebs y la sepsis: las células que son expuestas a la noxa séptica desarrollan un reordenamiento de sus vías metabólicas para disminuir el consumo de oxígeno mitocondrial y adaptar el gasto energético celular.⁴¹ Cerra y Siegel⁵⁷ describieron el perfil metabólico en los pacientes sépticos documentando la dependencia de vías catabólicas, al principio con el uso del glucógeno y la lipólisis para sostener el balance energético y después la instauración de la proteólisis periférica. En este escenario, los autores identificaron la inhibición de la fosforilación oxidativa y un ciclo de Krebs que se nutre de otros sustratos energéticos para sostener el funcionamiento

del metabolismo intermediario. Este hallazgo se ha corroborado en recientes modelos de choque y sepsis,^{58,59} de tal manera que el ciclo de Krebs permite sostener estados catabólicos durante la respuesta metabólica a la sepsis, favoreciendo la oxidación de múltiples sustratos energéticos.

Se ha descrito el papel del citrato y el succinato en el proceso de señalización celular que median las respuestas inmunitarias y proinflamatorias.⁶⁰ Además, el succinato es importante en el metabolismo al estabilizar el HIF-1, inhibiendo las enzimas proil hidroxilasas encargadas de degradar a HIF incluso en condiciones de normoxia⁶¹ y finalmente el succinato es capaz de regular a los receptores TLR (Toll Like Receptor) estimulando su expresión, favoreciendo así la síntesis de IL-1b, e incrementando la actividad de las células presentadoras de antígeno.⁶² El citrato por su parte interviene en la generación de especies reactivas de oxígeno y en la producción de prostaglandinas importantes en el proceso inflamatorio.⁶³ De tal manera que el funcionamiento fragmentado del ciclo de Krebs contribuye a la obtención de sustratos que favorecen la reprogramación metabólica de la célula y la respuesta inmunitaria a la noxa séptica.

CONCLUSIÓN

En la sepsis se produce un compromiso de la función macrohemodinámica y microvascular, que afectan en últimas la disponibilidad y/o utilización del oxígeno por parte de las células. Se ha documentado que la función mitocondrial alcanza ciertas adaptaciones ante diferentes tipos de noxas que tiene la hipoxia como denominador común. El funcionamiento de las vías metabólicas del ciclo de Krebs persiste en condiciones de hipoxia, este fenómeno puede considerarse adaptativo o desadaptativo en la sepsis, y abre la puerta para indagar alternativas en la resucitación de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45
2. Robin ED. Special report: dysoxia. *Abnormal tissue oxygen utilization*. *Arch Intern Med*. 1977;137(7):905-10. doi: 10.1001/archinte.137.7.905
3. Creery D, Fraser DD. Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit Care Med*. 2002;30(2):483-4. doi: 10.1097/00003246-200202000-00036

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
5. Hernandez G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock?. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1621-4. doi: 10.1007/s00134-016-4416-2.
6. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3:S8. doi: 10.1186/cc14726
7. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 2):R965-72. doi: 10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965
8. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res.* 1991;25(1):80-8. doi: 10.1093/cvr/25.1.80
9. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2408-16. doi: 10.1097/01.ccm.0000282072.56245.91
10. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):949-55. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3.
11. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227-42. doi: 10.7326/0003-4819-113-3-227
12. MacKenzie IM. The haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia.* 2001;56(2):130-44. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01866.x
13. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6(6):500-8.
14. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1231-4. doi: 10.1007/s001340101005
15. Aird WC. Endothelium and haemostasis. *Hamostaseologie.* 2015;35(1):11-6. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0075.
16. Davis MJ. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation.* 2012;19(2):99-114. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00131.x.
17. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med.* 2008;15(5):399-413. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00109.x.
18. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19:26. doi: 10.1186/s13054-015-0741-z
19. Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. *J Surg Res.* 1999;83(1):75-80. doi: 10.1006/jsre.1998.5568
20. Marechal X, Favory R, Joulin O, Mouton RP, Hassoun S, Decoster B, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29(5):572-6. doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
21. Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1865-70. doi: 10.1097/00003246-200006000-00030
22. Fink MP. Cytopathic hypoxia and sepsis: is mitochondrial dysfunction pathophysiologically important or just an epiphenomenon. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 89-91. doi: 10.1097/PCC.0000000000000299.
23. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6(6):491-9.
24. Fink MP. Cytopathic Hypoxia Mitochondrial Dysfunction as Mechanism Contributing to Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 219-237.
25. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock.* 2007;28(1):24-8. doi: 10.1097/01.shk.0000235089.30550.2d
26. Carré, J.E. & Singer, M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777(7-8):763-771. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.04.024.
27. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock.* 2008;30(4):417-21. doi: 10.1097/SHK.0b013e318167378f.
28. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med.* 2002;30(2):276-84. doi: 10.1097/00003246-200202000-00002
29. Eyenga P, Roussel D, Morel J, Rey B, Romestaing C, Teulier L, et al. Early septic shock induces loss of oxidative phosphorylation yield plasticity in liver mitochondria. *J Physiol Biochem.* 2014;70(2):285-96. doi: 10.1007/s13105-013-0280-5.
30. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):502-16. doi: 10.1152/ajpregu.00114.2004
31. Taylor DE, Ghio AJ, Piantadosi CA. Reactive oxygen species produced by liver mitochondria of rats in sepsis. *Arch Biochem Biophys.* 1995;316(1):70-6. doi: 10.1006/abbi.1995.1011
32. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):57-64. doi: 10.1093/bja/aer093.
33. Frayn KN, et al. Metabolic regulation. A human perspective. 3rd edn. 2010. Oxford: Willey Blackwell, 2010.
34. Connert RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(3):833-42. doi: 10.1152/jappl.1990.68.3.833

35. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):343-50. doi: 10.1136/adc.81.4.343
36. Hochachka PW. Oxygen, homeostasis, and metabolic regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:311-35. doi: 10.1007/0-306-46825-5_30.
37. Viollet B, Athes Y, Mounier R, Guigas B, Zarrinpashneh E, Horman S, et al. AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:19-44.
38. Gomez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(3):143-51. doi: 10.1038/nrneph.2016.186.
39. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-54. doi: 10.1128/mcb.12.12.5447
40. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11715-20. doi: 10.1073/pnas.95.20.11715
41. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(7):332-40. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.001
42. Srivastava A, Mannam P. Warburg revisited: lessons for innate immunity and sepsis. *Front Physiol* 2015; 6: 70. doi: 10.3389/fphys.2015.00070.
43. Senyilmaz D, Teleman AA. Chicken or the egg: Warburg effect and mitochondrial dysfunction. *F1000Prime Rep*. 2015;7:41. doi: 10.12703/P7-41.
44. Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6-7):1171-7. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011.
45. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*. 2006;3(3):177-85. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002
46. Nuzzo E, Berg KM, Andersen LW, Balkema J, Montissol S, Cocchi MN, et al. Pyruvate Dehydrogenase Activity Is Decreased in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Sepsis. A Prospective Observational Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1662-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
47. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30409-12. doi: 10.1074/jbc.R200006200
48. Randall HM, Jr., Cohen JJ. Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol*. 1966;211(2):493-505. doi: 10.1152/ajplegacy.1966.211.2.493
49. Mullen AR, Wheaton WW, Jin ES, Chen PH, Sullivan LB, Cheng T, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*. 2011;481(7381):385-8. doi: 10.1038/nature10642.
50. Chinopoulos C. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Neurosci Res*. 2013;91(8):1030-43. doi: 10.1002/jnr.23196.
51. Pisarenko O, Studneva I, Khlopkov V, Solomatina E, Ruuge E. An assessment of anaerobic metabolism during ischemia and reperfusion in isolated guinea pig heart. *Biochim Biophys Acta*. 1988;934(1):55-63. doi: 10.1016/0005-2728(88)90119-3.
52. Randle PJ, England PJ, Denton RM. Control of the tricarboxylate cycle and its interactions with glycolysis during acetate utilization in rat heart. *Biochem J*. 1970;117(4):677-95. doi: 10.1042/bj1170677
53. Weinberg JM, Venkatachalam MA, Roeser NF, Saikumar P, Dong Z, Senter RA, et al. Anaerobic and aerobic pathways for salvage of proximal tubules from hypoxia-induced mitochondrial injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;279(5):F927-43. doi: 10.1152/ajprenal.2000.279.5.F927
54. Brekke E, Walls AB, Norfeldt L, Schousboe A, Waagepetersen HS, Sonnewald U. Direct measurement of backflux between oxaloacetate and fumarate following pyruvate carboxylation. *Glia*. 2012; 60(1): 147-158. doi: 10.1002/glia.21265.
55. Hochachka PW, Dressendorfer RH. Succinate accumulation in man during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1976;35(4):235-42. doi: 10.1007/bf00423282.
56. Sanborn T, Gavin W, Berkowitz S, Perille T, Lesch M. Augmented conversion of aspartate and glutamate to succinate during anoxia in rabbit heart. *Am J Physiol*. 1979;237(5):H535-41. doi: 10.1152/ajpheart.1979.237.5.H535.
57. Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Peters DM, McMenamy RR. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery, and sepsis. *J Trauma*. 1979;19(8):621-9. doi: 10.1097/00005373-197908000-00010.
58. Whelan SP, Carchman EH, Kautza B, Nassour I, Mollen K, Escobar D, et al. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J Surg Res*. 2014;186(1):297-303. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.007.
59. D'Alessandro A, Slaughter AL, Peltz ED, et al. Trauma/hemorrhagic shock instigates aberrant metabolic flux through glycolytic pathways, as revealed by preliminary ¹³C-glucose labeling metabolomics. *J Transl Med* 2015; 13: 253-265. doi: 10.1186/s12967-015-0612-z
60. Infantino V, Convertini P, Cucci L, Panaro MA, Di Noia MA, Calvello R, et al. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. *Biochem J*. 2011;438(3):433-6. doi: 10.1042/BJ20111275.
61. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. 2005;7(1):77-85. doi: 10.1016/j.ccr.2004.11.022
62. Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, Hinteregger S, Kund J, Carballido-Perrig N, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1261-9. doi: 10.1038/ni.1657.
63. Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014;24(5):313-20. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.



Artículo de revisión

Porfirias agudas: manifestaciones inespecíficas y manejo terapéutico específico

Acute porphyrias: non-specific manifestations and specific therapeutic management

José Julián Mejía MD^a
Gilberto Jaramillo MD^b
Luis Fernando Gómez MD^c
María Andrea Jaramillo MD^c
Dayana Caballero MD^d

^aMedicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica Juan N. Corpas. Medicina Interna, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia.

^bMedicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, DC, Colombia.

^cMédico general, Fundación Universitaria San Martín Cali, Colombia

^dNefrología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia., Medicina Interna. Universidad Metropolitana de B/quilla.

RESUMEN

Revisión clínica, científica, teórica y documental teniendo como objetivo principal realizar una revisión sobre la porfiria aguda, su enfoque, diagnóstico y tratamiento. Se utilizó una metodología descriptiva, cualitativa y teórica que permitió la revisión bibliográfica de los estudios relacionados con la porfiria aguda, trastorno congénito poco frecuente que causa alteraciones en las enzimas de la biosíntesis del grupo hem. La importancia de esta patología radica en que se confunde con otras enfermedades debido al cuadro clínico complejo difícil de identificar, lo que ocasiona un diagnóstico tardío que puede comprometer la vida del paciente y por ello se conoce como enfermedad silenciosa. Como conclusión se recomienda mayor atención a los factores precipitantes de los ataques agudos por la elevada morbimortalidad, así como hacer un diagnóstico rápido y oportuno por medios cualitativos y cuantitativos solicitando PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta aminolevulínico).

Palabras clave: porfiria aguda, clasificación, diagnóstico, tratamiento.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 7 de 2019
Fecha aceptado: julio 18 de 2019

Autor para correspondencia:
Gilberto Jaramillo Trujillo
gilbertojaramillot@gmail.com

DOI
10.31260/ReperMedCir.v29.n1.2020.886

ABSTRACT

Clinical, scientific, theoretical and documentary review article, with the main objective of performing a revision on acute porphyria, its approach, diagnosis and treatment. A descriptive, qualitative, theoretical methodology was used to make a bibliographic review of the studies related to acute porphyria, a rare congenital disorder that causes alterations in the enzymes of the biosynthesis of the Hem group. The importance of this pathology is that it is precisely confused with other diseases due to a complex clinical picture difficult to identify, which causes a late diagnosis that can compromise the patient's life. This disease is also known as silent disease. As a conclusion, it is recommended to pay more attention to the precipitating factors of the acute attacks by the high morbimortality, to make a quick and timely diagnosis is of vital importance by qualitative and quantitative means requesting PBG (porphobilinogen) and ALA (delta aminolevulinic acid).

Key words: Acute porphyria, classification, diagnosis, treatment.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las porfirias se caracterizan por una serie de trastornos metabólicos en los que hay defectos en la vía normal para la biosíntesis de hem, el grupo protésico crítico para numerosas hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasa y citocromos microsomaes b5 y P-450. El término viene de la palabra griega *porphyra*, que significa púrpura. El sello distintivo de la bioquímica es la sobreproducción y elevada excreción de compuestos llamados porfirinas, que tienen un profundo color rojo o púrpura. Todas las porfirias agudas producen manifestaciones neurovisceralas parecidas, independiente del defecto enzimático asociado, por lo tanto, deben manejarse de una manera similar. En esta revisión se presenta una visión general de la síntesis normal del hem y sus alteraciones que llevan a un cuadro patológico, con énfasis en el papel clave que juega el ácido delta-aminolevulinico (ALA) y la hidroximetilbilano sintetasa (HMBS) también conocida como porfobilinógeno desaminasa. Dado lo anterior, se realiza un metaanálisis que tiene como objetivo la actualización teórica soportada científicamente en los estudios realizados en porfirias agudas, su diagnóstico y respectivo tratamiento. Esta enfermedad presenta manifestaciones clínicas que se confunden con otras patologías, lo que conlleva a un diagnóstico tardío, comprometiendo la vida del paciente. Por último se analiza el manejo preventivo, así como ante un ataque agudo.

HISTORIA DE LAS PORFIRIAS

El primer caso de porfiria cutánea documentado se le atribuye a Schultz (1874), con un caso que llamó "*pénfigo leprosus*". En 1889 el médico holandés Stokvis reporta el primer caso médico-científico de porfiria. En 1911 Hans Günther describió el famoso caso de Petrie, hoy conocido como porfiria eritropoyética congénita (PEC), o bien como la enfermedad que lleva su nombre. El postuló por

primera vez el papel de la "hematoporfirina", después Hans Fischer analizó los datos del paciente de Günther e hizo descubrimientos seminales, incluyendo las estructuras de las porfirinas y la introducción de un sistema de nomenclatura que sigue vigente hasta nuestros días.

En 1930 Fischer fue galardonado con el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre las porfirinas y moléculas relacionadas con la porfirina, en especial el hem, la clorofila y los ácidos biliares.¹ Sachs en 1931 encontró que la orina de un paciente con porfiria aguda contenía una sustancia que reaccionaba con la del aldehído de Ehrlich formando un pigmento rojo, insoluble en cloroformo.

El término "porfiria aguda" fue utilizado por primera vez por el gran internista sueco Jan Waldenström, quien describió 103 casos de pacientes con crisis neurológicas episódicas. El nombró el cromóforo que Sachs había descrito "PBG" y lo encontró también presente en las muestras de orina de algunos familiares de pacientes con porfirias agudas clínicamente manifiestas. Se determinó correctamente que la enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante y a menudo puede ser silenciosa en la clínica (penetrancia baja). En la década de 1960, la mayoría de los tipos conocidos de porfirias se habían identificado y caracterizado.²⁻⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un metaanálisis que permitió analizar mediante la revisión bibliográfica, teórica y descriptiva la documentación científica actualizada sobre las porfirias agudas, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y avances científicos, con la finalidad de contribuir a la literatura existente y a los hallazgos clínicos obtenidos en los diferentes estudios que la literatura médico-científica reporta en la actualidad. La revisión se realizó a través de los motores de búsqueda más conocidos como

son Google, PubMedCentral, FreeMedicalJournals.com, BiomedCentral, FreeBooks4Doctors.com y las principales revistas indexadas como Scielo y Elsevier.

Se seleccionaron los artículos publicados que cumplieran con los criterios de inclusión como fueron resumen, metodología, resultados de la investigación, discusión y conclusiones, reconocimiento a nivel mundial y cuya validez científica no haya sido refutada, sino aprobada por las principales universidades de Colombia y del mundo. Los artículos que no cumplieran con dos o más criterios de la investigación o que tenían la estructura propia de un trabajo de grado, no fueron seleccionados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las porfirias hepáticas agudas son trastornos poco frecuentes que ocurren en todas las razas y ambos sexos. Los ataques agudos son muy raros antes de la pubertad y después de la menopausia, con un pico de ocurrencia en la tercera década de la vida. Son más comunes en mujeres con excepción de la porfiria por deficiencia ALAD (ácido delta-aminolevulínico-deshidratasa), que además suele manifestarse antes de la pubertad o la edad adulta. Las tasas de prevalencia varían muy poco (0,5 por 100.000 personas) (tabla 1).

Sin embargo, la prevalencia precisa de las diferentes porfirias hepáticas agudas no se conoce debido a las diferencias geográficas, la probabilidad de falta de diagnóstico y la penetrancia incompleta observada en la PIA, PV (porfiria variegata) y CPH (coproporfiria hereditaria).⁵ En la mayoría de los países, la porfiria intermitente aguda (PIA) es la más común y la ALAD-P (porfiria por deficiencia de ácido delta-aminolevulínico-deshidratasa) es la forma aguda menos vista. Todas las porfirias agudas son autosómicas dominantes, con excepción de la ALAD-P, que es un trastorno autosómico recesivo.⁶

En la actualidad este tipo de porfiria afecta alrededor de 20.000 personas, de las cuales más de 90% tiene la mutación R59W.⁷ Se estima que la intermitente aguda afecta a cerca de una de cada 75.000 personas en los países europeos, excepto al norte de Suecia, donde afecta un habitante por cada 1.000 personas. La variegata (PV) es menos frecuente al compararla con la PAI en la mayor parte de países europeos, aunque es común en el sur de África.⁸

En Colombia, durante 43 años y hasta 1998 se documentaron 61 casos, cuyos pacientes presentaron PIA. Estos registros no permiten hacer ninguna inferencia poblacional. La distribución por sexos en la literatura muestra predominio de mujeres, con una relación de 1.4 a 8:1, teniendo similitud con la mayoría de los diferentes casos publicados a nivel mundial.⁹

Tabla 1. Clasificación de las porfirias, aspectos clínicos y epidemiológicos

Porfirias agudas	Incidencia	Edad de inicio	Aspectos importantes
Porfiria aguda intermitente	0.5-1 por 100.000	Segunda a cuarta década de la vida; muy rara vez antes de la pubertad	La más común en el mundo; ataques neurológicos agudos, sin síntomas de fotosensibilidad cutánea.
Porfiria variegata	~ 1 por 300 en Sudáfrica; relativamente rara en otros lugares	Segunda a tercera década de vida; por lo general, no antes de la pubertad	Síntomas de la piel similares a la porfiria cutánea tarda con ataques agudos similares a la intermitente aguda (porfiria neurocutánea); mutaciones identificadas en Sudáfrica y Chile.
Coproporfiria hereditaria	Muy raras (<50 casos reportados)	Por lo general no antes de la pubertad	Ataque agudo similar a la porfiria intermitente aguda y síntomas cutáneos, tales como eritema y ampollas (porfiria neurocutánea).
Porfiria ALA-D deficiencia	Muy raras (<10 casos reportados)	Temprana y tardía aparición se han descrito	Síntomas neurológicos similares a la porfiria intermitente aguda; no hay síntomas cutáneos / fotosensibilidad.
Porfirias no agudas	Incidencia	Edad de inicio	Aspectos importantes
Porfiria cutánea tarda	Porfiria más común en todo el mundo	Tercera a cuarta década de la vida; por lo general no antes de la pubertad	Existen variantes hereditarias y adquiridas; moderada a severa fotosensibilidad. Los síntomas cutáneos incluyen vesículas y ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación e hipertricosis; indistinguible de la porfiria variegata.
Porfiria eritropoyética	Segunda más alta incidencia de las porfirias cutáneas	La primera infancia (1-4 años); inicio tardío es raro	Los síntomas cutáneos incluyen eritema, edema, púrpura, engrosamiento de la piel, cicatrices; por lo general no hay formación de ampollas; en cerca de 5% de los casos cursa con enfermedad hepática grave.
Porfiria eritropoyética congénita	Muy rara (~150 casos reportados)	La infancia / primera década de la vida	Curso clínico muy grave; vesículas y ampollas, erosiones, excoriaciones, exulceración, costras, cicatrices, hiperpigmentación e hipertricosis; mutilación, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia, depósito de porfirina en los huesos y los dientes (eritrodontia).
Porfiria hepatoeritropoyética	Extremadamente rara (~25 casos reportados)	Primera infancia	Variante recesiva de la porfiria cutánea tarda, reportadas en EE.UU. y Europa, marcado aumento de la fotosensibilidad y posible curso clínico grave, vesículas y ampollas, erosiones, excoriaciones, cicatrización e hipertricosis, puede ocurrir mutilación.

Fuente: Siegesmund M, Poblete-Gutiérrez P, et al. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 593-605.

BIOSÍNTESIS DEL HEM

La biosíntesis de hem es una vía esencial y se produce en todas las células metabólicamente activas que contienen mitocondrias. Es más evidente en los tejidos eritropoyético donde se requiere para la síntesis de hemoglobina y el hepático donde el hem forma la base de diversas enzimas como los citocromos P450, catalasa, citocromo oxidasa y pirrolasa triptófano. Una serie de ocho enzimas (cuatro mitocondriales, cuatro citosólicas) catalizan la serie de reacciones que comienza con la condensación de glicina y succinil CoA para formar 5-aminolevulinato o ácido delta-aminolevulinico (ALA) bajo el control de la enzima mitocondrial ALA sintasa (ALAS). Esta enzima requiere fosfato de piridoxal como cofactor. El hierro se inserta en la protoporfirina por la enzima ferroquelatasa para formar hem.¹⁰ La sobreproducción de porfirinas y sus precursores en las diferentes porfirias es en especial hepática o eritropoyética. En las porfirias agudas y en la cutánea tarda (PCT), el hígado es la principal fuente de la sobreproducción; en la porfiria congénita, lo es la médula y en la protoporfiria eritropoyética las porfirinas se producen en exceso en el hígado y la médula ósea.¹¹⁻¹⁵ El paso final de la biosíntesis de hem, catalizada por la enzima ferroquelatasa (FECH) también conocida como hemesintasa, corresponde a la inserción de hierro ferroso en PP.¹⁵

PATOGÉNESIS DEL ATAQUE AGUDO

La mayoría de los ataques agudos se manifiestan como dolor abdominal, síntomas neurológicos y disfunción autonómica. Es iatrogénica debido principalmente a la administración de fármacos porfirinogénicos cuando el diagnóstico de porfiria aguda se retrasa. Tanto los factores endógenos y exógenos como medicamentos, alcohol, infecciones, baja ingesta calórica o cambios en el equilibrio de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual o el embarazo, pueden provocar manifestaciones clínicas de un ataque agudo de porfiria, en especial en la PIA. Todos estos factores inducen la síntesis de hem, ya sea directa o indirectamente a través de la activación de ALA sintasa en el hígado, resultando en la acumulación de porfirinas y sus precursores en los tejidos y la circulación.¹⁶

PATOGÉNESIS DE LA DISFUNCIÓN NEURAL

Todos los mecanismos identificados se relacionan con el primer producto en la cadena de la síntesis del hem, ALA (ácido delta-aminolevulinico), que está en exceso en todas las porfirias neurovisceralas. Estos pueden corresponder a efectos directos relacionados con la toxicidad del ALA sobre el sistema nervioso y posiblemente a la disfunción celular metabólica que conllevaría a un deterioro de la energía

intracelular.¹⁷ Experimentos in vitro demuestran que en las condiciones apropiadas el ALA se somete a autooxidación que conduce a la formación de radicales libres de oxígeno, los cuales causan la peroxidación de lípidos y el daño oxidativo a las mitocondrias tanto en el hígado de las ratas como de los humanos.¹⁸ El estrés oxidativo tiene un papel crítico en los trastornos desmielinizantes y existe evidencia *in vitro* que el ALA induce la inhibición de la formación de mielina por los oligodendrocitos. La alta demanda de energía y los bajos niveles de glutatión hacen que las células gliales sean susceptibles al estrés oxidativo.^{16,19}

Los requerimientos de hem en el cerebro son mucho menores que en los hepatocitos y, por lo tanto, las fluctuaciones en la concentración de hem pueden no ser tan importantes en el SNC.²⁰

Es posible que el deterioro de las funciones celulares metabólicas juegue un papel importante en la generación de la neuropatía aguda que aparece durante los ataques agudos,²¹ los cuales suelen ocurrir en mujeres entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Están vinculados a los ciclos menstruales, poniendo de relieve la importancia en la patogénesis de los esteroides endógenos en especial la progesterona. Sin embargo, las mujeres embarazadas no suelen sufrir ataques severos, a pesar del aumento de los niveles de estrógeno y progesterona.²² Por el contrario, las manifestaciones agudas tienden a suceder en el posparto por razones desconocidas.⁶

FACTORES DESENCADENANTES DEL ATAQUE DE PORFIRIA AGUDA

En la mayoría de los individuos con el defecto enzimático heredado de PIA, la porfiria es "latente". En otras palabras, no hay descompensación de la vía y solo puede haber ligera elevación de la porfirina y excreción de sus precursores. Si la vía del hem se altera, por ejemplo si hay una mayor necesidad de hem como podría ocurrir en el hígado durante la inducción que contiene la citocromo P450, aumenta la actividad de ALA y puede desencadenarse un ataque.

Cualquier aumento en el hem induce la presencia de hemooxigenasa. Si esto ocurre por otras razones, como el ayuno, entonces hay un agotamiento de la reserva hem libre y se induce la ALA sintasa. Una variedad de mecanismos pueden agotar el hem y precipitar un ataque de porfiria.²³

Una extensa lista de medicamentos que pueden desencadenar ataques agudos están disponibles en los siguientes sitios web: American Porphyria Foundation (www.porphyrifoundation.com/drug-database), European Porphyria Initiative (www.porphyriainitiative.org) y Porphyria South Africa (www.porphyrria.uct.ac.za), <http://www.porphyrria-europe.com>.⁶

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Tradicionalmente las porfirias se califican como hepática o eritropoyética. Las primeras se caracterizan por la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirina, ALA y PBG y/o porfirinas en especial en el hígado, mientras que en las eritropoyéticas la sobreproducción y acumulación inicial de los compuestos intermedios de la

vía ocurren sobre todo en las células eritroides de la médula ósea. Para mejor comprensión se clasifican las 8 principales porfirias en 3 grupos: (1) las 4 agudas hepáticas, (2) la única porfiria hepática cutánea PCT (porfiria cutánea tarda) y (3) las 3 cutáneas eritropoyéticas²⁴⁻²⁵ (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación, características clínicas y de laboratorio

Porfiria	Enzima deficiente	Herencia	Síntomas principales, NV o CP	Actividad enzimática, % de lo normal
Porfirias hepáticas agudas				
ADP	ALA-Deshidratasa	AR	NV	~5
PIA	HMB-sintasa	AD	NV	~50
CPH	COPRO-oxidasa	AD	NV y CP	~50
PV	PROTO-oxidasa	AD	NV y CP	~50
Porfirias cutáneas hepáticas				
PCT	URO-decarboxilasa	Esporádico o AD	CP	<20
Porfirias cutáneas eritropoyéticas				
PEC	URO-sintasa	AR	CP	1-5
PPE	Ferroquelatasa	AR†	CP	~20-30
PLX	ALA-sintasa 2	XL	CP	>100‡

AR indica autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XL, ligada al cromosoma X; NV, neurovisceral; CP, fotosensibilidad cutánea; PEC, porfiria eritropoyética congénita; PPE, protoporfiria eritropoyética; PLX, protoporfiria ligada al cromosoma X. † Un polimorfismo en el intrón 3 del alelo de tipo salvaje afecta el nivel de la actividad enzimática y la expresión clínica. ‡ Aumento de la actividad resultante de mutaciones "ganancia de función" en ALAS2 exón 11.

Fuente: Balwani M. and Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood, November, 2012; Volume 120, Number 23:4497-99.

RECOMENDACIONES PARA DIAGNOSTICAR PORFIRIAS AGUDAS

Las porfirias agudas a menudo son enfermedades mal diagnosticadas debido a sus manifestaciones clínicas variables, que pueden imitar a muchas otras enfermedades más comunes, por ello se han denominado como "la pequeña imitadora".

Para lograr el diagnóstico certero no basta con las características clínicas, es necesario el conocimiento y la correcta interpretación de las pruebas confirmatorias para su respectiva clasificación. El diagnóstico tardío y/o tratamiento inadecuado de un ataque de porfiria aguda puede ser mortal.^{26,27}

Cuatro diferentes "porfirias" pueden presentarse con ataques recurrentes de síntomas neurovisceral (crisis neurovisceral o ataque de porfiria aguda) y se definen como "porfirias agudas" o "porfirias hepáticas agudas". Los defectos enzimáticos se encuentran en especial en el hígado.²⁸ Los ataques agudos de PIA son desde el punto de vista clínico más graves a pesar de que son casi indistinguibles de otras menos comunes: porfiria variegata (PV)^{2,29}, coproporfiria hereditaria (CPH)² y la extremadamente rara debido a la deficiencia de ALA deshidratasa (ALAD-P).³⁰ Las manifestaciones clínicas agudas bastante similares también pueden ocurrir en caso de envenenamiento por plomo (una

condición que también se conoce como plumboporphyria), un ejemplo típico de perturbación del metabolismo del hem adquirido debido al bloqueo de ALA deshidratasa por el plomo.³¹ Las principales características clínicas y bioquímicas de las formas agudas mencionados antes se resumen en la (**tabla 3**).

A continuación se describen los pasos clínicos básicos para el diagnóstico de una forma aguda y a la definición de la clase específica de porfiria responsable.²⁶

Paso 1: diagnóstico del ataque de porfiria aguda: presentación clínica. El diagnóstico de porfiria aguda se debe considerar en cualquier paciente que presente dolor abdominal, en especial si una primera evaluación clínica no sugiere otras posibles causas (**tablas 4 y 5**). La sospecha diagnóstica puede ser el oscurecimiento de la orina (tinte rojo ej: vino oporto) colocada a la luz solar (media hora es suficiente), como un efecto de la polimerización espontánea del porfobilinógeno urinario (PBG) a uroporfirinas y otros pigmentos (tal efecto está reforzado por la exposición al sol).³²

El síntoma más común es dolor abdominal severo difícil de soportar, imitando un "abdomen agudo", acompañado de taquicardia. En ocasiones el ataque agudo está precedido por cambios en el comportamiento de diferente grado como

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de las porfirias agudas (se resaltan los rasgos bioquímicos)

Enfermedad	Características clínicas	Plasma de fluorescencia	Eritrocitos	Orina	Heces
Porfiria aguda intermitente (PIA)	<ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos No hay lesiones cutáneas 	Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm *		<ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) (> en agudos) Aumento de las porfirinas urinarias (URO >> COPRO) ** 	Normal
Coproporfiria hereditaria (CPH)	<ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos Lesiones con ampollas y fragilidad de la piel (30%) 	Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm *		<ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) la mayoría sólo durante los ataques agudos Aumento de las porfirinas urinarias (URO y COPRO) 	Aumento de las porfirinas fecales (COPRO >>PROTO, con prevalencia de Copro III)
Porfiria variegata (PV)	<ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales 20-30%) ampollas y lesiones en (50%) 	Pico de emisión en la longitud de onda 626 ± 2 nm		<ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) la mayoría sólo durante los ataques agudos Aumento de las porfirinas urinarias (prevalencia COPRO) 	Aumento de las porfirinas fecales (PROTO >>COPRO, con prevalencia de Copro III)
Porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa (ALAD-P)	<ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos No hay lesiones cutáneas 	Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm *	Protoporfirina eritrocitaria total elevada (alta ZnPP)	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA (ALA >> PBG) Aumento de las porfirinas en orina (COPRO; prevalencia de COPRO III) 	Normal
Envenenamiento por plomo (plumboporphyria)	<ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos Exposición al plomo (incidental, profesional) Anemia microcítica 	Pico de emisión en la longitud de onda 635 nm *	Protoporfirina eritrocitaria total elevada (alta ZnPP)	<ul style="list-style-type: none"> Características bioquímicas que se asemejan ALAD-P (prevalencia de Copro I) Alto nivel de plomo en suero y orina 	Normal

ALA = ácido delta aminolevulínico; PBG = porfobilinógeno; URO = uroporfirinas; COPRO = coproporfirinas; PROTO = protoporfirina; ZnPP = Zinc Protoporfirina. * Descrito en la literatura, pero no es frecuente. ** A veces COPRO puede ser frecuente.

Fuente: Ventura P; Cappellini MD; Biolcati G. et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *European Journal of Internal Medicine.* (2014); 497-505.

ansiedad, irritabilidad, inquietud e insomnio y puede evolucionar hacia neuropatía motora y sensorial aguda severa. La debilidad muscular, en particular la neuropatía motora proximal (similar al síndrome de Guillain-Barré), es bastante común y puede progresar a parálisis general, lo que lleva a grave deterioro respiratorio hasta la muerte por paro cardiorrespiratorio. La muerte súbita se presenta como consecuencia de una arritmia cardíaca originada durante los ataques agudos. La tasa de mortalidad llega hasta 10% cuando no se establece a tiempo el diagnóstico y el tratamiento.³³ La hiponatremia (<125mEq/L) e hipomagnesemia pueden ocurrir como resultado de la deshidratación, nefrotoxicidad o la secreción inapropiada de la hormona antidiurética, pero a veces no se cumplen todos los criterios para el SIADH. Los trastornos de los líquidos y electrolitos contribuyen a la aparición de síntomas neurológicos y psiquiátricos del ataque agudo de porfiria.^{6,34}

La edad de inicio clínico también puede ser relevante: en contraste con la porfiria por deficiencia de ALA-D, que empieza en la primera infancia, los síntomas clínicos de la PIA, CPH y PV nunca han sido reportados antes de la pubertad.³⁰ Las CPH y PV son también porfirias cutáneas, en estos casos la fragilidad de la piel y las erupciones ampollas

son pertinentes, mientras las manifestaciones cutáneas no ocurren en la porfiria aguda intermitente, con la excepción de los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que pueden desarrollar lesiones en la piel con ampollas.⁶ Las alteraciones cutáneas pueden ocurrir en la coproporfiria activa hereditaria (CPH) o PV debido a la acumulación de coproporfirinas o harderoporfirinas, por lo que se les conoce también como porfirias neurocutáneas PV (alrededor de 50% de los pacientes) o CPH (menos de 20%). Aunque la PIA puede estar caracterizada por síntomas neuroviscerales frecuentes y graves, la presentación neurológica aguda no difiere cualitativamente entre las diferentes formas de porfiria aguda, incluyendo el envenenamiento por plomo.^{26,28} Debe tenerse en cuenta que no existen signos o síntomas universales y entre 5% y 10% de los pacientes no cursan con las características usuales, por ejemplo dolor abdominal. La historia familiar puede ser relevante en el caso de que sean sintomáticos, recomendándose practicar exámenes a quienes presenten dolor abdominal u otros hallazgos sugestivos e historia familiar de porfiria aguda²⁷ (tabla 6).

Debido a la falta de especificidad las características clínicas por sí solas no son suficientes, ya sea para confirmar el diagnóstico de ataque de porfiria aguda o para

Tabla 4. Frecuencia de los signos y síntomas del ataque agudo

Signos / síntomas	%
Dolor abdominal	95–97
Taquicardia	65–80
Oscurecimiento de la orina	70–75
Neuropatía periférica motora	40–60
Estreñimiento	46–52
Náuseas, vómito	48–85
Cambios mentales / psicosis	10–40
Hipertensión (diastólica > 85 mmHg)	38–64
Hiponatremia (< 120 mEq / L)	25–35
Hipoarreflexia	20–30
Dolor de espalda	20–30
Neuropatía sensorial	20–28
Hipotensión	15–22
Convulsiones	10–20
Dolor de pecho	8–15
Coma	2–10

Fuente: Ventura P; Cappellini MD; Biolcati G. et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *European Journal of Internal Medicine.* (2014); 497-505.

Tabla 5. Signos y síntomas comunes de la porfiria aguda

Síntomas y signos	Comentario
Gastrointestinal	
Dolor abdominal	Usualmente sin mejoría (por horas o más) y mal localizado puede ser tipo calambres.
Vómito	De origen neurológico, signos peritoneales, fiebre, o leucocitosis son raras.
Estreñimiento	Las náuseas y vómito a menudo acompañan el dolor abdominal. Puede haber parálisis de la vejiga.
Diarrea	
Neurológico	
Dolor en las extremidades, la espalda	El dolor puede comenzar en el pecho o la espalda y pasar al abdomen. Si es fuerte Indica compromiso de los nervios sensitivos; pérdida sensorial objetiva en un 10-40%.
Paresia	Puede ocurrir temprana o tardíamente durante un ataque severo. La debilidad muscular es de comienzo proximal más que distal y a menudo en miembros superiores.
Parálisis respiratoria	Precedida por la neuropatía motora progresiva periférica y paresia.
Síntomas mentales	Pueden variar desde cambios mínimos de comportamiento a agitación, confusión, alucinaciones y depresión.
Convulsiones	Manifestación neurológica central de la porfiria o debido a hiponatremia debida a secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Cardiovascular	
Taquicardia	
Hipertensión arterial sistémica	Puede requerir tratamiento durante los ataques agudos, y en ocasiones se convierte en crónica.

Fuente: Hebert L. Bonkovsky. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Am Soc of Hemat.* 2005;4:24-30.

diferenciar entre las diversas formas de porfiria. Por esta razón la inmediata evaluación e interpretación de algunas pruebas bioquímicas de laboratorio como la determinación y cuantificación de las porfirinas y patrones precursores noporfirínicos en muestras biológicas, son obligatorias para un diagnóstico exacto (se recomiendan al inicio de la fase aguda de la enfermedad) y para el inicio del tratamiento apropiado.^{35,36}

Paso 2: diagnóstico del ataque de porfiria aguda: pruebas bioquímicas. El ataque agudo se asocia siempre con un empeoramiento súbito del desequilibrio metabólico del hem que se caracteriza por una acumulación y un consiguiente aumento de la excreción urinaria de precursores no porfirínicos [ácido δ-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)].^{37,38} La muestra de orina protegida de la luz debe enviarse al laboratorio especializado para la evaluación adecuada de concentraciones de ALA y PBG mediante cromatografía líquida de alta resolución que es muy precisa (HPLC), pero la prueba rápida de columna de intercambio iónico también está disponible constituyendo la de primera línea.^{39,40} La detección positiva en PBG de orina debe confirmarse mediante la medición cuantitativa de ALA, PBG y las porfirinas totales en la misma muestra de orina que se utilizó para la prueba de detección rápida inicial.⁶ En caso de falla renal significativa, los niveles de ALA y PBG deben medirse en el suero.⁴¹

Las pruebas de Watson-Schwartz, de Hoesch y otras basadas en el reactivo de Ehrlich, donde el incoloro pirrol PBG forma un pigmento rojo-violeta después de la reacción con p-dimetilaminobenzaldehído, se pueden utilizar como una aproximación rápida y de bajo costo cualitativa^{42,43} y se valoran como guía de "primera línea" para confirmar o descartar un ataque de porfiria aguda. Sin embargo se puede pasar por alto el diagnóstico en algunas circunstancias poco frecuentes: a) pacientes con la rara porfiria ALA-D o con envenenamiento por plomo, dos trastornos que se caracterizan por la acumulación de ALA, pero no de PBG; b) los sujetos tratados inmediatamente con arginato (que disminuye rápidamente ALA y PBG); c) en algunos casos de CPH y PV cuando el aumento de los niveles de ALA y PBG puede ser transitorio, así los síntomas correspondan; y d) en los casos de alta excreción urinaria de bilinógeno (debido a la reacción cruzada con p-dimethylaminobenzaldehyde).^{26,44}

Tabla 6. Manifestaciones neurológicas de las porfirias agudas (en orden de frecuencia)

- Convulsiones o coma
- Neuropatía craneal (sobre todo los nervios craneales inferiores, VII y X)
- Manifestaciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio, desorientación, alucinaciones, paranoia)
- Pérdida de la sensibilidad en el tronco
- Neuropatía periférica (predominante motora)
- Neuropatía autonómica (cardiovasculares, vejiga, intestino)

Fuente: Chemmanur A. and Bonkovsky H. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 8 (2004) 807– 838.

Durante un ataque de porfiria aguda en especial en casos de PIA, las cuantificaciones de ALA y PBG urinarias suelen estar muy altas, por lo que las posibles diferencias en los rangos de referencia entre diferentes laboratorios son de poca relevancia. El enfoque clásico de recoger la orina de 24 horas recientemente ha sido sustituida por determinaciones de ALA y PBG en una muestra aislada. Si los niveles de PBG en orina están elevados, las pruebas adicionales determinarán el trastorno específico del metabolismo del hem. Debido a que el tratamiento, es el mismo independiente del tipo de porfiria aguda, no debe demorarse a la espera de los resultados. Si solo el nivel ALA se incrementa deben considerarse otras causas de deficiencia de ALA-deshidratasa, como el envenenamiento por plomo (plumboporphyria), antes de iniciar el tratamiento.^{26,27,45}

Según la experiencia en Europa como la del “Grupo Italiano de Porfiria-GrIP” los valores de ALA y PBG en orina disminuyen en forma significativa con la mejoría clínica y es dramática después de la terapia. En Estados Unidos se reporta después de la infusión de *arginato de hemina* o su homólogo *hematina* pues en Europa esta última no suele utilizarse.

Paso 3. Definición del tipo de porfiria aguda. Después de diagnosticar un ataque de porfiria aguda es obligatorio definir el tipo específico. Las PAI, PV y CPH pueden diferenciarse con facilidad, en especial si es evidente en la clínica, mediante un grupo de pruebas bioquímicas incluyendo la evaluación de la orina, el plasma, los patrones de porfirinas fecales (se debe realizar en muestras recogidas distante de la terapia con arginato de hemina) y algunos patrones de fluorescencia en plasma.^{26,32} Estas pruebas también se pueden usar para identificar incluso los casos más raros de porfirias duales que son aquellas debidas a la coexistencia de deficiencias de 2 enzimas a lo largo de la vía del hem.⁴⁶

Los exámenes mencionados son obligatorios durante el seguimiento de la enfermedad en los períodos libres de síntomas, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento y el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo en órganos como el hígado y el riñón.⁴⁷

Hay que tener en cuenta que estas pruebas pueden carecer de sensibilidad y/o especificidad como sucede cuando aumenta la porfirina urinaria como resultado de muchas condiciones diferentes no porfíricas.

Porfiria intermitente aguda (PIA): el fenómeno de oscurecimiento de la orina en reposo y/o realizada por la exposición al sol es más evidente en el caso de la PIA.^{24,48} Todos los pacientes con verdaderas manifestaciones de PIA incrementan los niveles de ALA y PBG en orina durante un ataque (hasta 25-100 mg de ALA y PBG 50-200 mg por día; normal 0-4 mg/día).⁶ El diagnóstico de PIA puede confirmarse por el aumento típico de las porfirinas totales en la excreción urinaria (con la excreción fecal de

porfirina normal) caracterizado por una alta prevalencia de uroporfirinas. La demostración de la reducción de la actividad en el eritrocito de porfobilinógeno-desaminasa (PBGD) o hidroxilo-methylbilano sintasa (HMBS) puede ser también útil tanto para la confirmación del diagnóstico como para el estudio (*screening*) de la familia.⁴⁹

Una vez que los estudios bioquímicos han confirmado el diagnóstico de la PIA, el análisis de ADN (ensayos de tercer nivel) puede identificar mutaciones de genes en PBGD o HMBS.⁵⁰ Además de la nueva confirmación del diagnóstico, el análisis de ADN es importante para la identificación rápida y precisa de los miembros de la familia como portadores asintomáticos, junto con las actividades de asesoramiento.⁵¹ Las listas de mutaciones actualizadas están disponibles en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).⁶

El riesgo de desarrollar ataques potencialmente graves o mortales, incluso en portadores asintomáticos, cuando se exponen a posibles factores precipitantes (drogas, abuso de alcohol, etc.), hace que sea esencial para excluir o confirmar el diagnóstico de porfiria en todos los familiares.⁵

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: PROTOCOLO DE MANEJO

El tratamiento de esta patología se enfoca en controlar la crisis porfírica, evitar uso de medicación que desencadene el cuadro clínico, ajustándolo con medicamentos seguros y así revertir la actividad de la ALA sintetasa.

El protocolo de manejo de la porfiria intermitente aguda es:

- Manejo intrahospitalario.⁸
- Eliminar factores porfirinogénicos: fármacos, tóxicos, alcohol.³²
- Hidratación con cloruro de sodio al 0.9%⁵² restricción de fluidos si hay síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).⁵³
- Aporte calórico para un total de 300-500 g al día: en cuadros severos se recomienda el uso de glucosa al 10% IV en dosis de 166 ml/h; en los leves por lo menos 3 L de glucosa al 10% diarios o mientras se espera la terapia con hem1 o la ingesta de 12 barras de snickers (chocolate) que aportan de 300 a 400 g/día. Tener en cuenta que grandes cantidades de glucosa al 10% pueden aumentar el riesgo de hiponatremia.⁵⁴
- Inicio inmediato de arginato de hemina (Normosang®) dosis de 3 mg/k/día durante 4 días en infusión por una vena central. Cada ampolla contiene 250 mg de hemina que debe diluirse en 100 cc de SSN 0.9%. Después la dilución se administra por vía IV durante 1 hora, seguido de 250 ml de NaCl al 0,9% (inicialmente 3-4 bolos de 10 ml, luego continuar con el resto de la solución). La dosis no debe superar 250 mg (1 ampolla) por día.⁵⁵⁻⁵⁶

- Panhematin® 3-4 mg/k/ día, durante 10 a 15 minutos por 3 a 5 días.⁵⁷ Ordenar cinco viales de panhematin, establecer un acceso IV utilizando una vena periférica grande o una línea central, determinar la dosis total del paciente basándose en 3-4 mg/k de peso corporal. Cada vial contiene 313 mg con una concentración de 7 mg/mL después de la reconstitución. Ejemplo: una mujer de 70 k recibirá 250 mg o 35 mL de la solución recién preparada en la cabecera del paciente, se añade agua estéril para el polvo en el vial y se agita suavemente durante 2 minutos. El líquido es de color negro. El volumen que no requiere el paciente se descarta. Se comenzará la infusión del vial utilizando una línea con filtro para capturar las partículas. La velocidad de infusión es de 1-1,5 mL por minuto. Al final de la infusión, se lava el circuito con solución salina normal.²
- Manejo de hiponatremia severa, infusión de solución salina al 3% y corregir <12 mmol/L por día⁵⁸ con una tasa de corrección inicial de 1 a 2 mmol/L por hora en las primeras 3 a 6 horas.
- Manejo del dolor (neuropatía, dolor abdominal) con opiáceos: meperidina (400 a 1600 mg/día), morfina (32 a 128 mg/día),⁵³ fentanilo; aspirina o acetaminofén cada 4 a 6 horas, sin exceder 3 gramos el primer día. Considere el uso de una bomba de analgesia controlada por el paciente para suministrar un opiáceo por vía intravenosa.⁵⁶
- Monitoreo hemodinámico no invasivo para vigilar si hay arritmias en pacientes con taquicardia.⁵⁶
- Manejo de la hipertensión y taquicardia con beta bloqueadores: propanolol (40 a 200 mg/día),⁵³ atenolol, labetalol.
- En caso de arritmias: beta bloqueadores y manejo en UCI.
- Ante paresias de músculos respiratorios: ventilación mecánica y manejo en UCI. El propofol se ha probado con éxito como sedante en dosis de carga de 2 mg/k seguida de dosis de mantenimiento de 2 a 10 mg/k/hora.⁵⁹ Además administrar un antiepiléptico, en especial en pacientes en terapia intensiva, cuyo uso es seguro en estados epilépticos refractarios.⁶⁰⁻⁶³
- En caso de convulsiones trasladar a UCI,⁵⁸ corregir la hiponatremia. Utilizar diazepam 10 mg IV en dosis única, cuando es necesario prolongar el tratamiento continuar con clonazepam, gabapentina o sulfato de magnesio. Esta última también es eficaz para controlar los síntomas adrenérgicos.⁸ El levetiracetam en dosis de 500 a 1500 mg IV cada 12 horas ha demostrado utilidad y se ha empleado con éxito en status epilépticos ante ataques de porfiria aguda.^{63,64}
- Búsqueda y manejo de infecciones;⁵⁶ en caso de neumonía utilizar antibióticos, excepto sulfonamidas.¹⁵
- Vigilar los signos de neuropatía como fuerza muscular, vejiga y función intestinal.⁵⁶ En caso de constipación usar lactulosa¹⁵ en dosis inicial de 15 a 45 mL vía oral y dosis

de mantenimiento de 15 a 30 mL vía oral hasta dos veces al día, sin sobrepasar 60 mL día.

- Las náuseas y vómito pueden controlarse con ondansetron⁵⁶ en dosis de 4 mg IV cada 8 horas.
- Para la ansiedad y el insomnio se utiliza clorpromazina de 10 a 50 mg oral o IM cada 4 a 6 horas.¹
- Se deben emplear análogos de la hormona liberadora de LH (hormona luteinizante).⁵³ En mujeres con ataques cíclicos de porfiria asociados con fase lútea del ciclo, se debe considerar el uso de leuprolide 1 mg al día, así como bajas dosis de anticonceptivos orales (norgestrel 0.3 mg, etinil estradiol 0.03 mg vía oral 1 tableta al día).
- En los pacientes con inadecuada nutrición parenteral temprana es necesaria la tolerancia a la vía oral.^{27,65}
- Si es posible ordenar pruebas de laboratorio de control de excreción de porfirina urinaria durante el ataque agudo.⁵

Existe cierta evidencia de que las infusiones con arginato de hemina (Normosang®), brinda beneficios en cuanto a la reducción de la duración y la gravedad de ataques agudos de porfiria, con una rápida caída en las concentraciones urinarias de porfobilinógeno (PBG) y otros metabolitos indicativos del ataque (Herrick y col. 1989; Ma. y col. 2011). Los síntomas por lo general mejoran a los pocos días del comienzo del fármaco y la mayoría logran una recuperación completa en 1-2 semanas.⁵⁶ Las indicaciones para arginato de hemina incluyen porfiria aguda, dolor intenso o prolongado, vómito persistente, hiponatremia, convulsiones, psicosis o neuropatía.⁵⁶ Sin embargo hay un importante grupo de pacientes, predominantemente mujeres en el grupo de edad reproductiva, que tienen ataques agudos recurrentes y por lo general requieren ingreso al hospital. En esta asociación de porfiria con la fase lútea del ciclo se logra mejoría con los análogos de la hormona liberadora de LH, ya que bloquean los efectos de la LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante) en la hipófisis y la secreción de LH.⁵³

A pesar de la mayor utilización profiláctica de hematina, hasta la fecha hay poca o ninguna evidencia publicada para apoyar su uso. Un estudio observacional reciente realizado en Estados Unidos en pacientes con porfirias agudas utilizando una preparación alcalina diferente (Panhematin®), informó que había sido eficaz en prevención de ataques recurrentes (Bonkovsky y col. 2014). Se recomienda que la hemina sea reconstituida con albumina para una mayor estabilidad. Cuando se hace con agua estéril los productos de degradación se adhieren a células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación, causando un efecto anticoagulante transitorio y a menudo flebitis en el sitio de infusión.²⁷ Nuestra revisión sugiere iniciar con arginato de hemina regular, pues los estudios coinciden con una mejoría clínica en 50-70% de los pacientes.⁵⁵

Las coagulopatías reportadas con otras preparaciones de hemo no se desarrollan con arginato de hemina estabilizada (disponible en Europa, Suráfrica, Colombia y

otros países).⁵² Se han aplicado hasta seis infusiones por mes, por lo general a través de una vía central permanente. Como efectos secundarios posibles están las infecciones, la trombosis venosa central, sobrecarga de hierro.⁵⁵ La terapia con arginato de hemina no puede administrarse por vía oral ya que es catabolizada por hemo oxigenasa durante la absorción intestinal.⁵⁴

La Panhematin® (disponible en Estados Unidos) no revierte una neuropatía establecida, pero podría prevenir el inicio de la neuropatía y detener la progresión adicional cuando el tratamiento es de inicio temprano. La dosis es 3-4 mg/k al día y se administra durante 3 a 14 días. La hemina preparada es de color negro, se degrada muy rápido y debe ser infundida de inmediato durante un período de 10 a 15 minutos.⁵⁷ La dilución 1: 1 en albúmina sérica humana a 4-20% aumenta la solubilidad del hemo reduciendo el riesgo de lesión vascular.^{66,67} En forma líquida el producto se inactiva y su vida media es menor de 4h a temperatura ambiente (un poco más largo a 4°C)^{68,69} y no puede almacenarse o reutilizarse. La actividad biológica de hemina IV es evaluada mediante mediciones en serie de PBG (porfobilinogeno) urinario. Una reducción de PBG después de 2 días de la infusión a menos de 20% del nivel previo al tratamiento, confirma la actividad de la hemina.²

Los ataques agudos durante el embarazo se han tratado sin ningún efecto adverso aparente para la madre o el niño.^{70,71} Una dosis de hemina humana contiene 22.7 mg de hierro, por lo que la sobrecarga de hierro es posible cuando se administran varias dosis. Ambos medicamentos actúan para reducir la producción de porfirinas y sus precursores, ALA (ácido aminolevulinico) y porfobilinógeno, por represión hepática en la actividad de ALA sintasa⁷² (figura 1).

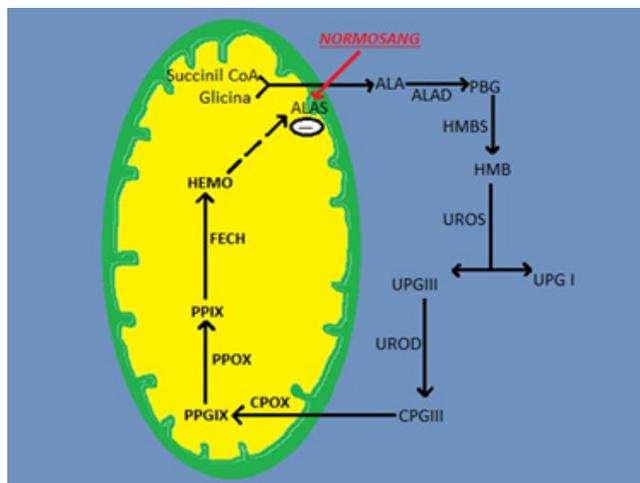


Figura 1. Pasos enzimáticos e intermedios en la síntesis del hemo y mecanismo de acción de Arginato de Hemina (Normosang).

ALA: ácido delta aminolevulinico; ALAS: ácido delta aminolevulinico sintasa; ALAD: ácido delta aminolevulinico deshidratasa; PBG: porfobilinógeno; HMB: hidroximetilbilano; HMBS: hidroximetilbilano sintasa; UROS: uroporfirinógeno sintasa; UPG: uroporfirinógeno; UROD: uroporfirinógeno deshidratasa; CPG: coproporfirinógeno; PPG: protoporfirinógeno; CPOX: coproporfirinógeno oxidasa; PPOX: protoporfirinógeno oxidasa; PP: protoporfirina; FECH: ferroquelatasa.

Terapia de reemplazo enzimático: hasta la fecha solo se ha utilizado en seres humanos con porfiria intermitente aguda (PIA). El 12 de junio de 2002 fue designado como medicamento huérfano la porfobilinógeno desaminasa recombinante humana (rhPBGD) para el tratamiento de la PIA, esperando que actuara disminuyendo la concentración plasmática de precursores de hemo.⁵ Aunque los estudios iniciales en 20 sujetos con el déficit enzimático y niveles de porfobilinogeno urinario (PBG) más de 4 veces sobre el valor de referencia, mostraron que la enzima era segura de administrar y efectiva para remover los precursores de porfirina acumulados del plasma y orina,⁷³ la posterior evaluación en un ensayo multicéntrico de los efectos en los pacientes con ataques de porfiria intermitente aguda fue bastante decepcionante y no superior al placebo.

PRONÓSTICO

Hace cincuenta años las perspectivas para la porfiria aguda con complicaciones neurológicas eran incipientes, presentándose una tasa de mortalidad reportada de 35%. Aunque el pronóstico sigue siendo reservado, el número de casos que progresan a enfermedad avanzada ha disminuido como resultado de la toma de conciencia, la identificación precoz de los portadores genéticos y la terapia específica en forma de infusión de hemina. En los pacientes con neuropatía que responden al tratamiento, el déficit motor se resuelve en forma lenta pero en general por completo durante una media de 10-11 meses.⁷⁴ Existe un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC) en los pacientes con porfiria aguda, en especial PIA.⁷⁵ Por lo tanto, todos los pacientes mayores de 50 años de edad con porfiria aguda deben someterse a exámenes de por vida para el CHC, que es la ecografía del hígado y la medición en suero de alfa-fetoproteína cada 6-12 meses.³

CONCLUSIONES

Las porfirias agudas son trastornos congénitos poco frecuentes debidos a alteraciones en las enzimas de la biosíntesis del grupo hem. Estas enzimopatías pueden ser de carácter autosómico dominante como la porfiria aguda intermitente (PIA), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegata (PV), y de carácter autosómico recesivo la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa. Tradicionalmente las porfirias se clasifican como hepática o eritropoyética dependiendo del sitio primario de sobreproducción. La importancia clínica de este tipo de patologías en los servicios de urgencia y unidades de cuidado intensivo radica en los llamados ataques agudos de porfiria, de manera principal el ataque agudo de la porfiria intermitente, caracterizado

por una serie de signos y síntomas inespecíficos, siendo el dolor abdominal de características agudas como el síntoma principal. Se debe estar atento a los factores precipitantes de los ataques agudos por la elevada morbimortalidad, el diagnóstico rápido y oportuno es de vital importancia por medios cualitativos y cuantitativos solicitando PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta aminolevulínico). El tratamiento se basa en evitar factores precipitantes,

iniciar de inmediato la terapia intravenosa con derivados hematínicos (Normosang®, Orphan Europe SARL, Puteaux, France y en norteamérica con hematina liofilizada, Panhematin®, Ovation Pharmaceuticals Inc., Deerfield, IL, USA) y el manejo de las complicaciones. El pronóstico es bueno si la condición se diagnostica y se trata temprano con agresividad.

REFERENCIAS

- Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013;3(1):365-401.
- Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26. doi: 10.14218/JCTH.2014.00039.
- Bonkovsky HL, Cable EE, Cable JW, Donohue SE, White EC, Greene YJ, et al. Porphyrogenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinthe and the illness of Vincent van Gogh). *Biochem Pharmacol*. 1992;43(11):2359-68. doi: 10.1016/0006-2952(92)90314-9.
- Winkler MG, Anderson KE. Vampires, porphyria, and the media: medicalization of a myth. *Perspect Biol Med*. 1990;33(4):598-611.
- Siesmund M, van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):593-605. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.010
- Besur S, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Acute Porphyrias. *J Emerg Med*. 2015;49(3):305-12. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.04.034.
- Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG, et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet*. 1996;13(1):95-7. doi: 10.1038/ng0596-95
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718):924-37.
- Fuller S, Wiley J. Heme Biosynthesis and Its Disorders: Porphyrias and Sideroblastic Anemias. In: John Anastasi LS, editor. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Livingstone: Elsevier; 2013. p. 457-72.e5.
- Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*. 2014;99(6):973-83. doi: 10.3324/haematol.2013.091991.
- Furuyama K, Sassa S. Interaction between succinyl CoA synthetase and the heme-biosynthetic enzyme ALAS-E is disrupted in sideroblastic anemia. *J Clin Invest*. 2000;105(6):757-64. doi: 10.1172/JCI6816
- Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*. 2006;440(7080):96-100. doi: 10.1038/nature04512.
- Sassa S. Hematologic aspects of the porphyrias. *Int J Hematol*. 2000;71(1):1-17.
- Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*. 2014;4(4):977-1006. doi: 10.3390/metabo4040977.
- Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14. doi: 10.2147/TACG.S48605.
- Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(9):1147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.003.
- Hermes-Lima M, Castilho RF, Valle VG, Bechara EJ, Vercesi AE. Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by 5-aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1180(2):201-6. doi: 10.1016/0925-4439(92)90069-y.
- Felitsyn N, McLeod C, Shroads AL, Stacpoole PW, Notterpek L. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem*. 2008;106(5):2068-79. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05552.x.
- Percy VA, Shanley BC. Studies on haem biosynthesis in rat brain. *J Neurochem*. 1979;33(6):1267-74. doi: 10.1111/j.1471-4159.1979.tb05273.x.
- Lin CS, Krishnan AV, Lee MJ, Zagami AS, You HL, Yang CC, et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain: a journal of neurology*. 2008;131(Pt 9):2510-9. doi: 10.1093/brain/awn152.
- Horn S, Quasthoff S, Grafe P, Bostock H, Renner R, Schrank B. Abnormal axonal inward rectification in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996;19(10):1268-75. doi: 10.1002/mus.880191002.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(1):1-13.
- Herrick AL, McColl KEL. Acute intermittent porphyria. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(2):235-49. doi: 10.1016/j.bpg.2004.10.006
- Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012;120(23):4496-504. doi: 10.1182/blood-2012-05-423186.
- Hasanoglu A, Balwani M, Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, et al. Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(1):225-31. doi: 10.1007/s10545-010-9237-9.

26. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.011.
27. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-50. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010.
28. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet.* 1997;349(9065):1613-7. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09070-8.
29. Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN. A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady'. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):200-5. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200276.
30. Sassa S. ALAD porphyria. *Semin Liver Dis.* 1998;18(1):95-101. doi: 10.1055/s-2007-1007145.
31. Herman DS, Geraldine M, Venkatesh T. Evaluation, diagnosis, and treatment of lead poisoning in a patient with occupational lead exposure: a case presentation. *J Occup Med Toxicol.* 2007;2:7. doi: 10.1186/1745-6673-2-7.
32. Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2005:24-30. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.24.
33. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009;55(1):72-83.
34. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(4):319-28. doi: 10.1136/jnnp.62.4.319
35. Hindmarsh JT. The porphyrias, appropriate test selection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2003;333(2):203-7. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00187-6.
36. Guillard R, Kadish K, Smith K. *The Porphyrin Handbook*; Elsevier; 2003.
37. Elder GH, Hift RJ. Treatment of acute porphyria. *Hosp Med.* 2001;62(7):422-5.
38. Disler PB, Eales L. The acute attack of porphyria. *S Afr Med J = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 1982;61(3):82-4.
39. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(4):412-25. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.009.
40. Lai CK, Lam CW, Chan YW. High-performance thin-layer chromatography of free porphyrins for diagnosis of porphyria. *Clin Chem.* 1994;40(11 Pt 1):2026-9.
41. Sardh E, Andersson DE, Henrichson A, Harper P. Porphyrin precursors and porphyrins in three patients with acute intermittent porphyria and end-stage renal disease under different therapy regimes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009;55(1):66-71.
42. With TK. Simple and rapid screening for acute porphyria--'porphobilistix' and Hoesch test. *S Afr Med J. = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 1971:229-30.
43. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem.* 1998;35 (Pt 6):726-32. doi: 10.1177/000456329803500604.
44. McEwen J, Paterson C. Drugs and false-positive screening tests for porphyria. *Br Med J.* 1972;1(5797):421. doi: 10.1136/bmj.1.5797.421.
45. Frith D, Yeung K, Thrush S, Hunt BJ, Hubbard JG. Lead poisoning--a differential diagnosis for abdominal pain. *Lancet.* 2005;366(9503):2146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67893-2.
46. Akagi R, Inoue R, Muranaka S, Tahara T, Taketani S, Anderson KE, et al. Dual gene defects involving delta-aminolaevulinate dehydratase and coproporphyrinogen oxidase in a porphyria patient. *British journal of haematology.* 2006;132(2):237-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05852.x.
47. De Rooij F, Edixhoven A, P Wilson JH. Porphyria: A Diagnostic Approach. In: Kadish KM, Smith KM, Guillard R, editors. *The Porphyrin Handbook*; Elsevier; 2003. p. 93.
48. Sardh E, Harper P, Andersson DE, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. *Eur J Intern Med.* 2009;20(2):201-7. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.012.
49. Erlandsen EJ, Jorgensen PE, Markussen S, Brock A. Determination of porphobilinogen deaminase activity in human erythrocytes: pertinent factors in obtaining optimal conditions for measurements. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(7):627-34.
50. Di Pierro E, Brancaloni V, Besana V, Cappellini MD. Multiplex ligation-dependent probe amplification: a novel approach for genetic diagnosis of Porphyria. *J Hum Genet.* 2009;54(8):479-87. doi: 10.1038/jhg.2009.67.
51. De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV. Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 2):149-52. doi: 10.1258/0004563011900344.
52. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med.* 1993;153(17):2004-8.
53. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis.* 2004;8(4):807-38, viii. doi: 10.1016/j.cld.2004.07.001.
54. Desnick RJ, Balwani M. The Porphyrias. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19 ed; McGraw-Hill; 2015.
55. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep.* 2015;22:57-65. doi: 10.1007/8904_2015_411.
56. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555.
57. Jones SR, Bell A, Brink G. Treatment of acute intermittent porphyria in the emergency department. *J Emerg Nurs: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association.* 2014;40(3):257-9; quiz 92-3. doi: 10.1016/j.jen.2013.11.014.

58. López O, Lemus E. Porfiria intermitente aguda: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2008;8(2):110-5.
59. González W, Hernán Rodríguez J. Manejo médico y farmacológico del estatus epiléptico. *Acta Neurológica Colombiana*. 2011;27:39-46.
60. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian J Crit Care Med*. 2010;14(2):88-91. doi: 10.4103/0972-5229.68222.
61. Harrison JC, McAuley FT. Propofol for sedation in intensive care in a patient with an acute porphyric attack. *Anaesthesia*. 1992;47(4):355-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02186.x.
62. Pandey CK, Singh N, Bose N, Sahay S. Gabapentin and propofol for treatment of status epilepticus in acute intermittent porphyria. *J Postgrad Med*. 2003;49(3):285.
63. Yandel ML, Watters MR. Treatment of complex partial status epilepticus unmasking acute intermittent porphyria in a patient with resected anaplastic glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97(3):261-3.
64. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(5):243-4.
65. Robert TL, Varella L, Meguid MM. Nutrition management of acute intermittent porphyria. *Nutrition*. 1994;10(6):551-5; quiz 6-7.
66. Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Geron GG. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(8):1050-6.
67. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. *Ann of Intern Med*. 2006;144(7):537-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023.
68. Mendenhall DW. Instability of hematin solutions. *N Engl J Med*. 1984;311(8):539. doi: 10.1056/NEJM198408233110819.
69. Goetsch CA, Bissell DM. Instability of hematin used in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Engl J Med*. 1986;315(4):235-8. doi: 10.1056/NEJM198607243150406.
70. Badminton MN, Deybach JC. Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):668-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01238.x.
71. Pischik E, Kauppinen R. Can pregnancy stop cyclical attacks of porphyria?. *Am J Med*. 2006;119(1):88-90. Epub 2006/01/25.
72. Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Seminars in liver disease*. 1998;18(1):53-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.032.
73. Sardh E, Rejkjaer L, Andersson DE, Harper P. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human porphobilinogen deaminase in healthy subjects and asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene who have increased porphyrin precursor excretion. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(4):335-49. doi: 10.2165/00003088-200746040-00006.
74. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet*. 1996;65(4):269-73. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<269::AID-AJMG4>3.0.CO;2-K
75. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soule JC, Nordmann Y, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*. 2000;32(6):933-9.





Artículo de revisión

Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS)

Histopathologic characteristics of microsatellite instability in colorectal cancer

Rafael Baracaldo MD^a
Laura Peña MD^a
Omar Gómez MD^a
José Fernando Polo MD^b
Patricia López MD^c
Rafael Parra-Medina MD^c

^aPatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^bServicio de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospitales de San José, Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

^cFundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial. Algunos de los tipos tienen componente hereditario y asociación con defectos en la reparación génica a nivel replicacional, por mutaciones en los genes encargados (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), llamándose esto la inestabilidad microsatelital. Esta situación se acompaña de mayor predisposición a desarrollar carcinoma colorrectal y algunos extracolónicos que incluyen cáncer de estómago, endometrio, ovarios y tracto urinario, entre otros. Es importante, entonces, evaluar la presencia de la inestabilidad microsatelital a nivel histopatológico conociendo que hay ciertos hallazgos que hacen sospechar la presencia de estas alteraciones genéticas, tales como la presencia de linfocitos intraepiteliales, infiltrado inflamatorio *Crohn-like*, el subtipo histológico y la localización. El objetivo de este artículo es revisar en detalle algunas características de las variables mencionadas, así como resaltar la importancia de otras variables histopatológicas con impacto pronóstico.

Palabras clave: carcinoma colorrectal; inestabilidad microsatelital; histopatología.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: julio 3 de 2019
Fecha aceptado: octubre 28 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Rafael Baracaldo
raficobar@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.172

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in the world. Some have a heritable component and are associated with a genetic defect in replication error repair due to MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes mutations known as microsatellite instability. This entails a greater predisposition to CRC and other extracolonic cancers including stomach, endometrium, ovary and urinary tract cancers, among other. Thus, it is important to detect histologic microsatellite instability through certain findings such as intraepithelial infiltrating lymphocytes, Crohn-like inflammatory reaction, histologic subtype and anatomical location leading to suspect the presence of genetic alterations. The objective of this article was to examine some features of said variables in detail and highlight the importance of other histopathologic variables with prognostic significance.

Key words: colorectal carcinoma; microsatellite instability; histopathology.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal (CCR) es la cuarta causa de muerte a nivel mundial, con mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino. Se estima que cerca de 77/ 1000 pacientes mueren al año por este tumor en el mundo. La probabilidad de desarrollar CCR antes de los 79 años es mayor en los hombres que en las mujeres (1 de cada 27 hombres y 1 de cada 43 mujeres).¹ En Colombia es la tercera causa, seguida por los carcinomas de próstata y pulmón.¹

Entre 70% y 80% de los CCR son esporádicos, los restantes tienen un componente hereditario. En la etiología de ambos subtipos está presente la inestabilidad microsatelital (IMS), la cual se observa en aproximadamente 15% de los CCR esporádicos, causada por el defecto en la reparación de genes.² Alrededor de 20% a 30% de los CCR tienen un componente hereditario. Se han establecido dos grupos, la forma no polipósica y la poliposis. El CCR no relacionado con la poliposis (HNPCC) está asociado con mecanismos de reparación del DNA, siendo la causa principal el síndrome de Lynch (SL) (3-4%). La otra variante (cerca de 1%) se refiere a la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que se caracteriza por la formación de múltiples pólipos potencialmente malignos en el colon. Un pequeño subconjunto de 1% a 2% de los casos de CCR surge como consecuencia de inflamación crónica (enfermedades inflamatorias intestinales).³

El SL es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta, que presenta predisposición a CCR en edades tempranas, debido principalmente a mutaciones en los genes de reparación del DNA como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estos pacientes muestran deficiencia en dichos genes dada por la presencia de IMS, que viene siendo el eslabón fundamental en este síndrome.⁴ Tienen un alto riesgo de desarrollar CCR (25-70%) y otros carcinomas extracolónicos como por ejemplo cáncer de endometrio (30-70%), estomago, ovarios, tractos urinario y hepato-biliar, cerebro y piel.⁵

Los genes de reparación son los encargados de mantener el DNA íntegro durante la replicación, corrigiendo alteraciones en el apareamiento de nucleótidos generadas por el clivaje del DNA anómalo. Un sistema de reparación comprometido lleva a acumulación acelerada de mutaciones somáticas, resultando en carcinogénesis. Los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 son los productores de las proteínas encargadas de la reparación. Así que un defecto en estos genes, lleva a mutaciones en secuencias repetitivas simples (llamadas microsatélite), las cuales causan la IMS caracterizada por expansión o contracción anormal de estas repeticiones, presentadas en su mayoría en intrones.⁶

La presencia de IMS se puede determinar por inmunohistoquímica (IHQ) o por PCR. En los laboratorios de patología el método más utilizado es por IHQ, el cual evalúa la presencia o ausencia de la expresión de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La expresión nuclear de todos los marcadores permite designarlo como un sistema de reparación intacto (eficiente). La ausencia de expresión nuclear de alguno de los marcadores permite clasificar al adenocarcinoma como con un sistema de reparación deficiente⁷ (**figura 1 A-C**).

Se ha adoptado un punto de corte empírico para la IMS de 30%, dando tres posibles resultados: inestabilidad alta (>30%), inestabilidad baja (<30%) y estabilidad microsatelital (0%).⁸ Las mutaciones más frecuentes son las de MSH2 y MLH1 con una frecuencia de 40% a 60% y de 40% a 50 %, respectivamente. Los otros dos genes tienen porcentajes menores dados por MSH6 (10-20%) y PMS2 (2%).⁹ Aproximadamente 80% de los CCR con inestabilidad se deben a la hipermetilación del MLH1, mientras que 20% se asocia con mutaciones germinales de los genes MMR (*Mismatch repair*). Con esto se puede decir que los pacientes sin un defecto germinal en el gen MMR pero con inestabilidad y pérdida de las proteínas de expresión MMR están cerca a tener un SL, siempre y

cuando se hayan descartado otras causas de inestabilidad como la metilación del promotor MLH1.¹⁰ Se ha observado que aquellos pacientes con alteración en MLH1 se les deben realizar la mutación BRAF V600E, asociada con estudios de hipermetilación de MLH1, para determinar si corresponde a un caso esporádico o hereditario.¹¹ En la (figura 2) se presenta un algoritmo bastante útil para pruebas de IMS y las probables opciones diagnósticas asociadas con SL.¹²

Existen características histopatológicas que hacen sospechar la presencia de IMS tales como la presencia de linfocitos intraepiteliales, infiltrado tipo Crohn y el subtipo histológico.¹³ Por tal motivo, el objetivo del presente artículo es revisar las características histopatológicas presentes en el CCR con inestabilidad microsatelital, así como también algunas variables independientes con factor pronóstico, debido a que la detección de IMS es importante tanto para pronóstico como para tratamiento.¹³

MÉTODOS

Revisión no sistemática de la literatura. Mediante búsqueda en bases de datos indizadas como en Pubmed, Science Direct, Clinical Key y Lilacs. y en literatura gris utilizando palabras clave y términos MESH en español y en inglés como colorectal carcinomal, microsatellite instability, prognostic, histopathology, realizando cruces entre ellas y con los siguientes: tumour budding, venous invasion, perineural invasion y lymph node ratio. Se filtraron los artículos teniendo en cuenta artículos de revisión, artículos de investigación. Además, se consultaron algunas guías y protocolos internacionalmente reconocidos en la patología, como las guías/protocolos del Colegio Americano de Patología (CAP).

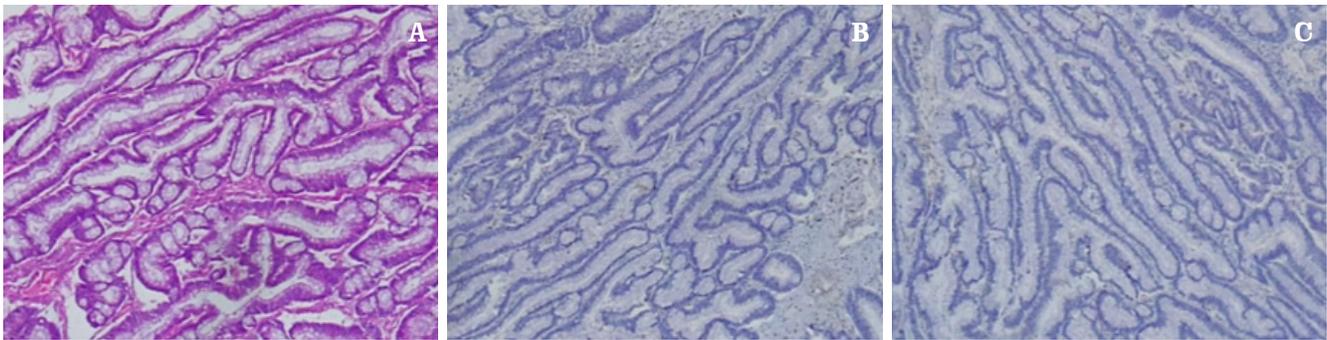


Figura 1 A-C. (A) Imagen con hematoxilina-eosina (HE) de un adenocarcinoma de colon bien diferenciado. La inmunomarcación negativa de la misma lesión para MLH1 (B) y PMS2 (C). La ausencia de expresión nuclear de estas proteínas indica un sistema de reparación del DNA deficiente.

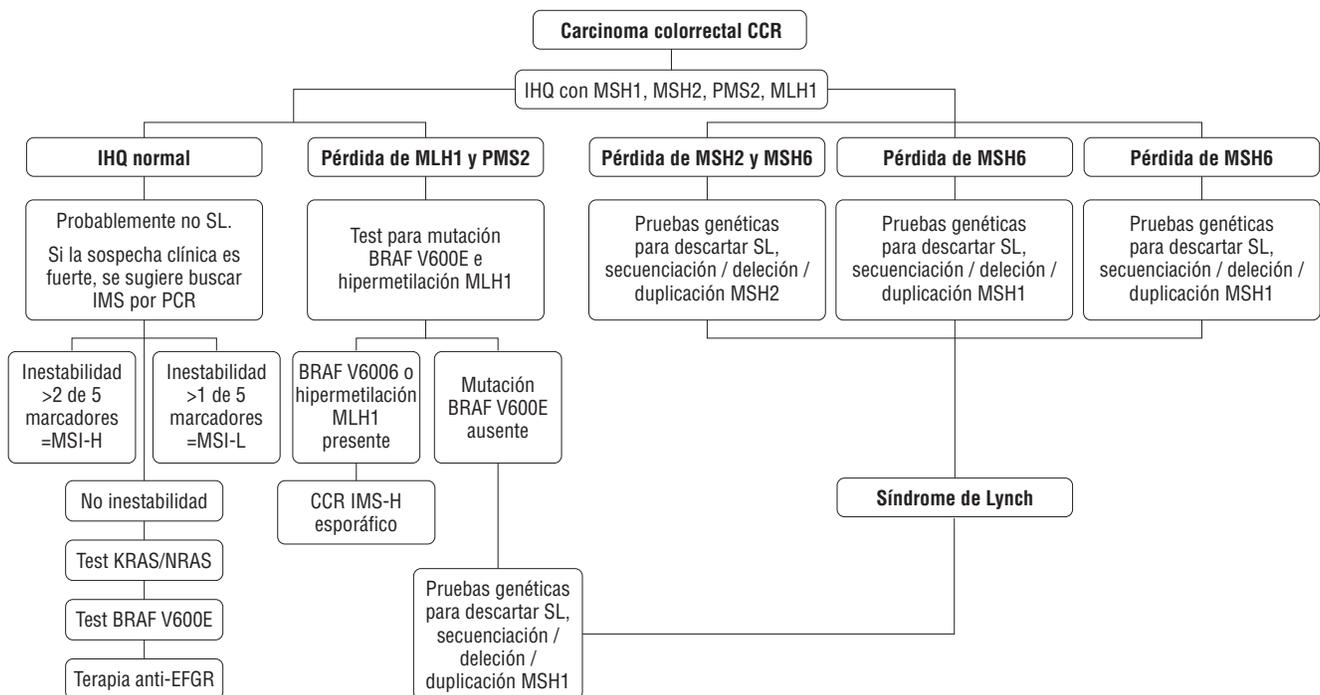


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de inestabilidad microsatélite y probable asociación con Síndrome de Lynch. Tomado de Marginean (51)

RESULTADOS

Linfocitos intraepiteliales

Según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) se puede definir el infiltrado linfocitario intraepitelial como el movimiento de una célula inmune desde el torrente sanguíneo hasta el tumor, creyéndose así que es un signo de respuesta por parte del sistema inmune contra el tumor. Así la reacción linfocitaria en especímenes colorrectales resecaados por carcinoma ha sido reconocida como respuesta inmune del huésped a las células tumorales.⁸

Estos linfocitos intraepiteliales son en esencia de dos tipos: a) linfocitos T CD4+ tipo ayudadores (*helper*) y b) linfocitos T CD8+ citotóxicos. La función principal de los CD4+ corresponde a promover los CD8+.¹⁴ El sistema inmune reconoce pobremente las neoplasias, pero en los carcinomas IMS con linfocitos infiltrando tumor se ha mostrado que los mecanismos de citotoxicidad T están activados.¹⁵

Al estar estas células inmunes en contacto directo con el tumor, difieren fenotípica y funcionalmente de los linfocitos estromales (peritumorales) y de los de sangre periférica.¹⁶ Los estromales son en la mayoría CD4+ mientras que los intratumorales son en la mayoría CD8+, dándole a estos últimos un rol específico en la respuesta inmunitaria mencionada, motivo por el cual se reseña que los linfocitos intratumorales (TILs, según sus siglas en inglés) están asociados con mejor supervivencia, pero no se puede decir lo mismo de los linfocitos estromales.¹⁷ Jakubowska y col. señalan que el tiempo de supervivencia de los pacientes fue estadísticamente menor en pacientes sin linfocitos intratumorales en el centro de la lesión tumoral, en comparación con los que sí tenían la presencia ($P=0.049$; $HR=1.45$), confirmando esto aún más que la infiltración linfocitaria intratumoral está asociada con la invasión y progresión de la enfermedad.¹⁸

Si el tumor no presenta la adecuada reacción/estimulación inmune, la invasión vascular, linfática y perineural será más evidente llevando a la diseminación del mismo.¹⁸ Páges y col. demostraron así mismo que la presencia de un alto grado de infiltrado inmune se asoció con una menor cantidad de procesos metastásicos incluyendo émbolos vasculares, invasión linfática y perineural.¹⁹ Así mismo, Wook y col. en un estudio de 546 pacientes y durante un seguimiento de 54 meses hallaron que el grupo de pacientes con infiltrado intratumoral bajo tuvieron tasas de supervivencia y de periodo libre de enfermedad baja ($P=0.05$) respecto al grupo con un mayor infiltrado intratumoral.²⁰ Klintrup y col. hallaron una relación significativa de un infiltrado inflamatorio de bajo grado y una pobre supervivencia en un estudio con 372 pacientes.²¹

Por otro lado, se ha observado que la destrucción de las células tumorales por la quimioterapia causa la liberación de antígenos tumorales generando una mayor respuesta inmune dirigida contra la neoplasia, la cual es mayor en pacientes cuyo estatus inmune fue previamente activado

(alto infiltrado intratumoral) antes del tratamiento, así que se resalta que una reacción inmune mayor contra la neoplasia previa al manejo se asocia con mayor eficacia de la quimioterapia. Shibutani y col. observaron diferencias en el tiempo medio de supervivencia global entre pacientes con alto infiltrado inflamatorio versus aquellos en el que es bajo, tiempos de 35.5 meses versus 22.4 meses ($p=0.0221$) respectivamente.²² Por lo tanto, los tumores con abundante presencia de linfocitos T CD8+ previo a la neoadyuvancia son más sensibles a la IMS, en comparación con los que no presentan respuesta inflamatoria anterior.²³

Infiltrado Crohn-like

La reacción de tipo *Crohn-like* consiste en agregados linfoides embebidos en un estroma colagenoso entre la muscular propia o el tejido fibroadiposo pericólico, su nombre se deriva de la similitud morfológica con los agregados linfoides transmurales que constituyen una característica histopatológica de la enfermedad de Crohn.²⁴ Esta presencia de nódulos linfoides en la periferia del tumor refleja la actividad del sistema linfático contra el tumor⁸ (**figura 3**). A lo largo del tiempo el número de agregados linfoides se ha usado como criterio estándar; en varios estudios se consideraba reacción *Crohn-like* cuando se encontraban al menos 3 o 4 agregados linfoides nodulares. En otros estudios dos o más o un mínimo de 3 agregados linfoides, asociado además, al tamaño del agregado mayor, asociando un agregado mayor de 1 mm con mejor pronóstico.⁸ Lo anterior, indica a dicha reacción como una respuesta inmune antitumoral que es marcadamente característica.⁸

De Smedet y col. mostraron que los tumores con IMS tienen aumento de linfocitos T citotóxicos en el tumor y peritumorales, reportando incluso aumento de macrófagos comparado con tumores estables.¹⁴ Esta reacción *Crohn-like* se clasifica en tres grados con base en el número y tamaño de los linfocitos y la cantidad de centros germinales, de la siguiente forma: Grado 0 sin linfocitos, grado 1 ocasionales, pequeño con raros o ausentes centros germinales y grado 2 numerosos y grandes linfocitos con centros germinales frecuentes.⁸

Ahora bien, la correlación significativa entre reacción linfocítica aumentada y buen pronóstico se refleja en varias actividades que involucran los sistemas linfoides incluyendo infiltración linfocítica peritumoral e intratumoral así mismo hiperplasia linfoide en los ganglios linfáticos.⁸ En general la respuesta inmune del huésped, se ha relacionado con la supervivencia asociada con IMS.²⁵ La reacción celular inflamatoria peritumoral tiene una influencia positiva en el pronóstico del paciente con carcinoma rectal.²⁰ Se ha observado en algunos estudios que la asociación entre mejor pronóstico y tumores con IMS se debe al alto infiltrado inflamatorio local y su respuesta inmunitaria al tumor.¹⁴ Svennevig y col. demostraron mejor pronóstico en CCR en pacientes con infiltrado linfocitario presente, desde entonces

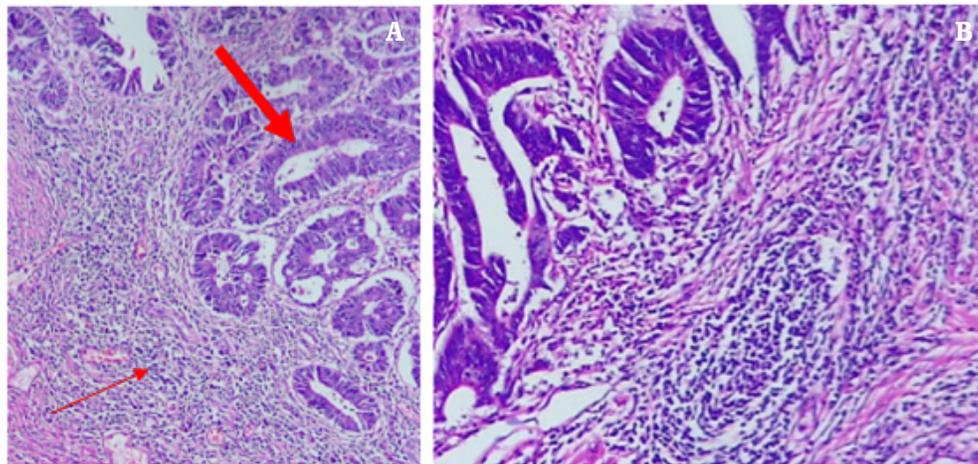


Figura 3. (A) Imagen con H-E de un adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado señalado con la flecha gruesa. La flecha delgada muestra nódulos linfáticos transmurales, conocido este fenómeno como infiltrado peritumoral (infiltrado *Crohn-like*). **(B)** Acercamiento (40X) de figura A donde es más evidente el infiltrado inflamatorio mononuclear intratumoral.

la correlación entre supervivencia y número de linfocitos intratumorales ha sido mencionada en varios estudios,²⁶ donde muestran que el número de mononucleares fue mayor en los pacientes libres de enfermedad a cinco años. En ellos el recuento fue de 147+/-116 células por campo, comparado con 106+/-60 células por campo en quienes presentaban tumor, lo que indica una correlación positiva entre la reacción inmunitaria y el pronóstico.²⁷

El infiltrado de tipo *Crohn-like* está presente cuando hay una IMS alta, lo cual hace pensar que el impacto pronóstico esté basado en esta inestabilidad, ya que por lo regular se considera la inestabilidad alta como un factor pronóstico favorable en carcinoma colorrectal.²⁸

Subtipo histológico

De los subtipos histológicos aceptados por la OMS, en la literatura reporta algunos que se asocian con niveles altos de IMS, como el carcinoma medular que en cerca de 95% cursa con alta tasa de mutación BRAF y baja mutación KRAS.²⁹ Se ubica de preferencia en el colon proximal con una incidencia que aumenta con la edad y tiene predominio en mujeres.³⁰ Este tipo de tumor se caracteriza a la histopatología por un crecimiento sólido en nidos, patrón organoide o trabecular sin evidencia inmunohistoquímica de diferenciación neuroendocrina.³¹

Otro subtipo histológico asociado con IMS es el carcinoma mucinoso, que se caracteriza por la presencia de más del 50% de lagos de mucina. Algunos estudios lo han asociado con pobre pronóstico.³⁰ Es más frecuente en el colon derecho y menor prevalencia en hombres.³⁰ Los carcinomas mucinosos que muestran alta IMS son considerados de bajo grado, mientras los que son estables o muestran baja inestabilidad son considerados de alto grado.³⁰ También se han reportado subtipos histopatológicos raros asociados con IMS como carcinoma adenoescamoso asociado a adenocarcinomas mucinosos.³²

Localización del tumor

En cuanto a la edad y género se ha visto que el carcinoma proximal es más común en mujeres de edad avanzada; se ha evidenciado que entre más distal se localice el tumor, menor edad tendrán los pacientes.³³ Hay potenciales explicaciones para estos hallazgos como por ejemplo diferencias moleculares, diferencias en el tiempo de tránsito intestinal, tiempo de exposición fecal, limitaciones de la colonoscopia y las conexiones linfáticas.³³

Los tumores en el colon derecho tienen menor incidencia, son más grandes y de peor pronóstico. Los de colon izquierdo, muestran una mayor incidencia, son más frecuentes en hombres y de mejor pronóstico.³⁴

Respecto a la asociación entre IMS y la lateralidad, Greenson y col. resaltan en su análisis multivariado que la localización del tumor hacia el colon derecho es un predictor con significado estadístico de inestabilidad microsatélital con una sensibilidad de 70.4% y una especificidad de 62.9% como valores predictivos de IMS, y en análisis multivariado de predictores histológicos de IMS con un OR 2.23 (IC al 95 % de 1.5 – 3.3).¹³

OTRAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS CON IMPACTO PRONÓSTICO

Angioinvasión

Es bastante común en la literatura y en los reportes de patología que la invasión linfática y vascular se haya unido semánticamente siendo referida como "invasión linfovascular" o simplemente como invasión vascular. A pesar de esto, cada una es una variable independiente con impacto pronóstico tanto en lesiones tempranas como avanzadas, motivo por el cual debe conocerse y reportarse de la manera más adecuada.³⁰ Es conocido que la invasión vascular, sin necesidad de estar acompañada por otro

parámetro, se asocia con peor pronóstico.³⁵ La invasión linfática, así como la vascular se diagnostican cuando las células tumorales están presentes en vasos con un recubrimiento endotelial así esté ausente la capa muscular.³⁰

Kirsch³⁶ ha reportado que el acuerdo interobservador entre reportes de patólogos generales y gastropatólogos fue mejorado con el uso de la tinción para hebras elásticas. Messenger y col. recomiendan su realización rutinaria en todos los cortes tumorales o en los bloques que muestren todo el espesor tumoral.³⁷ Datos de este estudio muestran que la detección de la invasión venosa con el signo de la "lengua que protruye" o el signo de la "arteriola huérfana" mostraron una sensibilidad de 77.8% y una especificidad de 91.1% con la tinción elástica como la prueba de oro entre los métodos de detección.

La invasión vascular/linfática lleva por sí misma el riesgo de metástasis a nivel nodal y extranodal. El pronóstico de los pacientes posterior a la resección quirúrgica depende de manera importante del número de ganglios linfáticos comprometidos por metástasis. Según la AJCC más de 12 evaluados han probado ser un factor pronóstico significativo en carcinomas localmente avanzados.³⁸

Se encuentra en algunos apartes de la literatura que la relación de ganglios linfáticos o LNR (lymph node ratio, por sus siglas en inglés) se define como el número de ganglios linfáticos comprometidos por lesión metastásica dividido sobre el número total de ganglios resecados.³⁹ Según Zhang Ming-Ran y col. en su metaanálisis muestran que un mayor LNR se asocia con menor supervivencia (HR=1.91; IC a 95% de 1.71-2.14; p=0.0000), demostrando así el peso de LNR en el pronóstico, motivo por el cual es recomendable tenerlo en cuenta como un parámetro pronóstico e incluso como un predictor de pobre supervivencia.³⁹

Se ha observado que el recuento de ganglios linfáticos al momento de la disección es mayor en carcinomas colorrectales con IMS. Es posible que esto se deba a la inmunogenicidad mencionada en carcinomas con IMS y su reacción inmune asociada genere un aumento del tamaño de los ganglios facilitando su detección.⁴⁰ Belt y col. observaron una asociación entre IMS y mayor número de ganglios comprometidos, definido como más de 10 nodos linfáticos.⁴¹

Invasión perineural

La invasión perineural (IPN) se define como la invasión o diseminación a lo largo de fascículos nerviosos.³⁰ La incidencia de IPN en CCR es de aproximadamente 20%.⁴² La presencia de IPN ha sido asociada con tumores agresivos, invasión linfática y vascular, patrón de crecimiento tumoral, así como pobre diferenciación tumoral.^{29-31,33-43} La AJCC considera la presencia de IPN como un factor pronóstico negativo de similar importancia a la invasión linfática-vascular, el cual indica un carcinoma de comportamiento especialmente agresivo.³⁸ Al-Sukhni y col. señalan que la tasa de supervivencia global a cinco años para los pacientes sin IPN fue de 71% versus 50% de los pacientes con IPN

presente, apoyando que es un factor independiente de pobre pronóstico en supervivencia en CCR.⁴⁴ Alotaibi y col. señalan que la presencia de IPN es un factor pronóstico negativo en supervivencia global a cinco años (HR 1.518, IC al 95 % p=0.001).⁴⁵ Knijn y col. observaron el pronóstico negativo de la IPN para recurrencia y supervivencia con un HR=1.85 (IC al 95 % 1.63-2.12, P < 0.001).⁴²

Budding tumoral

El *budding* tumoral (BT) o gemación focal es la presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos de más de cinco células situadas en el frente infiltrante del tumor.⁴⁶ en donde pequeños grupos de menos de cinco células tumorales se "desprenden" de la neoplasia principal e invaden el estroma circundante.⁴⁷

Este proceso representa la desdiferenciación de las células epiteliales en fenotipos más agresivos mediante un proceso conocido como transición mesenquimal-epitelial, tal mecanismo permite a las células epiteliales polarizadas que normalmente interactúan con la membrana basal, estar sujetas a múltiples cambios bioquímicos que le permiten asumir un fenotipo mesenquimal. El proceso se completa con la degradación de la membrana basal y la formación de células mesenquimales que pueden migrar lejos de la capa epitelial de la cual fueron originadas.⁴⁸

Labalde y col. demostraron que existe relación entre la presencia de BT y metástasis a ganglios linfáticos (p=0.027) e invasión linfática (p=0.02). Además que existe relación entre el grado de BT y la presencia de reacción linfocítica tumoral (p=0.004).⁴⁶

Ueno y col. presentan un protocolo para cuantificar el BT y subclasificarlo en alto y bajo grado, siendo el alto grado más de 25 células tumorales por campo en una magnificación de 250X.⁴⁹ Graham y col. establecieron niveles para delimitar un BT alto y bajo, dejando el alto como más de 10 nidos tumorales en un campo de 20X, y un bajo nivel de BT menos de 10 nidos tumorales en un campo del mismo poder. Sin embargo, el Colegio Americano de Patólogos (CAP), reseña los puntos de corte de la siguiente manera, bajo de 0-4, intermedio de 5-9 y alto mayor a 10 en un campo de área de 0.785 mm².³¹

Señalan también que los tumores con alto BT son más asociados a estabilidad microsatélite (p=0.05) y son más frecuentemente caracterizados por mutaciones KRAS, un bajo nivel o ausencia de budding se asoció con un mayor número de linfocitos infiltrando tumor, mientras que para el infiltrado Crohn-like no hubo relación significativa.⁵⁰ Se concluye entonces así que el BT es un factor pronóstico adverso independiente.⁵⁰

Por otro lado, Rieger y col. mencionan que la cuantificación de los BT tiene relevancia en el manejo clínico, la enumeración de estos nidos ayuda a mejorar la estratificación de riesgo en pacientes con carcinomas endoscópicamente resecados, dirigiendo la decisión de un mayor procedimiento. Así como también la detección de

estos en biopsias prequirúrgicas puede indicar un aumento en el riesgo de metástasis linfática y resistencia a la terapia neoadyuvante en pacientes con CCR.⁵¹

CONCLUSIONES

En el presente artículo se resaltan diferentes hallazgos histopatológicos con relevancia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con CCR. Se destaca la importancia de la actividad inmunitaria a nivel linfocitario y su asociación con la neoplasia, bien sea intratumoral o peritumoral, es válido decir que la presencia de estos hallazgos son factores pronósticos favorables para el paciente. Otro hallazgo para destacar es la adecuada identificación de los subtipos histológicos, en especial los tipos medular y mucinoso, ya que son estos los que han demostrado asociación con IMS, así como la localización en el colon derecho.

Existen otros hallazgos histopatológicos con importancia pronóstica en los CCR, como la invasión tumoral a nivel linfático o vascular, así como la perineural, estas variables pueden asociarse a comportamientos tumorales más agresivos. Todos estos factores previamente resaltados y señalados de manera independiente, al momento de la evaluación histopatológica deben ser examinados de manera integral y asociados inclusive entre ellos mismos, todo con el fin de conocer pronóstico para el paciente y brindarle oportunamente el mejor desenlace.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27. Epub 2015/07/17.
2. Xiao H, Yoon YS, Hong S-M, Roh SA, Cho D-H, Yu CS, et al. Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival. *American journal of clinical pathology*. 2013;140(3):341-7.
3. Müller ME, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2016;469(2):125-34.
4. Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Diodoro M, Casini B, Sperduti I, et al. Early-onset colorectal cancer patients without family history are "at very low risk" for lynch syndrome. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2014;33:1. Epub 2014/01/05.
5. Sie AS, Mensenkamp AR, Adang EM, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Fourfold increased detection of Lynch syndrome by raising age limit for tumour genetic testing from 50 to 70 years is cost-effective. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(10):2001-7. Epub 2014/08/02.
6. Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;109(3):151-8.
7. Alonso-Espinaco V, Giraldez MD, Trujillo C, van der Klift H, Munoz J, Balaguer F, et al. Novel MLH1 duplication identified in Colombian families with Lynch syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(2):155-60. Epub 2011/01/15.
8. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):434-41. Epub 2013/03/26.
9. Cini G, Carnevali I, Quaia M, Chiaravalli AM, Sala P, Giacomini E, et al. Concomitant mutation and epimutation of the MLH1 gene in a Lynch syndrome family. *Carcinogenesis*. 2015;36(4):452-8. Epub 2015/03/07.
10. Koelzer VH, Steuer K, Gross UC, Zimmermann D, Paasinen-Sohns A, Mertz KD, et al. Colorectal Choriocarcinoma in a Patient with Probable Lynch Syndrome. *Frontiers in oncology*. 2016;6:252. Epub 2016/12/15.
11. Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2012;14(2):91-103. Epub 2012/01/21.
12. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part I-Colorectal Cancer: Microsatellite Instability, Testing, and Clinical Implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(1):17-25. Epub 2017/11/18.
13. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(1):126-33. Epub 2008/10/03.
14. Roseweir AK, McMillan DC, Horgan PG, Edwards J. Colorectal cancer subtypes: Translation to routine clinical pathology. *Cancer treatment reviews*. 2017;57:1-7. Epub 2017/05/16.
15. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *The American journal of pathology*. 2001;158(2):527-35. Epub 2001/02/13.
16. Baker K, Zlobec I, Tornillo L, Terracciano L, Jass JR, Lugli A. Differential significance of tumour infiltrating lymphocytes in sporadic mismatch repair deficient versus proficient colorectal cancers: a potential role for dysregulation of the transforming growth factor-beta pathway. *Eur J Cancer*. 2007;43(3):624-31. Epub 2007/01/16.

17. Takemoto N, Konishi F, Yamashita K, Kojima M, Furukawa T, Miyakura Y, et al. The correlation of microsatellite instability and tumor-infiltrating lymphocytes in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and sporadic colorectal cancers: the significance of different types of lymphocyte infiltration. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(2):90-8. Epub 2004/04/07.
18. Jakubowska K, Kisielewski W, Kanczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. *Oncology letters*. 2017;14(6):6421-32. Epub 2017/11/21.
19. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *Journal of leukocyte biology*. 2008;84(4):981-7. Epub 2008/06/19.
20. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg*. 2012;147(4):366-72. Epub 2012/04/18.
21. Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2645-54. Epub 2005/10/22.
22. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Iseki Y, Matsutani S, et al. Tumor-infiltrating Lymphocytes Predict the Chemotherapeutic Outcomes in Patients with Stage IV Colorectal Cancer. *In Vivo*. 2018;32(1):151-8. Epub 2017/12/25.
23. Matsutani S, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Cancer science*. 2018;109(4):966-79. Epub 2018/02/22.
24. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Human pathology*. 1995;26(1):31-8. Epub 1995/01/01.
25. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(8). Epub 2016/05/14.
26. Deschoolmeester V, Baay M, Lardon F, Pauwels P, Peeters M. Immune Cells in Colorectal Cancer: Prognostic Relevance and Role of MSI. *Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society*. 2011;4(3):377-92. Epub 2011/05/28.
27. Svennevig JL, Lunde OC, Holter J, Bjorgsvik D. Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 1984;49(3):375-7. Epub 1984/03/01.
28. Kim JH, Kim KJ, Bae JM, Rhee YY, Cho NY, Lee HS, et al. Comparative validation of assessment criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(1):22-8. Epub 2014/10/18.
29. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Human pathology*. 2016;53:91-6. Epub 2016/03/24.
30. Schneider NI, Langner C. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *Cancer management and research*. 2014;6:291-300. Epub 2014/07/26.
31. Kakar S, Shi M C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. 8 ed. Washington, DC: College of American Pathologists; 2017. p. 28.
32. Parra-Medina R, Lopez-Correa P, Gutierrez V, Polo F. Colonic adenosquamous carcinoma and mucinous adenocarcinoma with microsatellite instability. *The Malaysian journal of pathology*. 2018;40(2):199-202. Epub 2018/09/03.
33. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Colon carcinoma--classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?--Analysis of 29,568 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(2):134-9. Epub 2011/01/05.
34. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(3):300-8. Epub 2014/12/04.
35. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94. Epub 2004/08/10.
36. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(2):200-10. Epub 2012/10/31.
37. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Human pathology*. 2012;43(7):965-73. Epub 2012/03/13.
38. American Joint Committee on Cancer. *The AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed: Springer International Publishing; 2017.
39. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(45):72898-907. Epub 2016/09/24.
40. Arnold A, Kloor M, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, von Winterfeld M, et al. The association between microsatellite instability and lymph node count in colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;471(1):57-64. Epub 2017/05/26.
41. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, Brosens RP, Tijssen M, van Essen HF, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(4):1222-30. Epub 2011/10/13.
42. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(1):103-12. Epub 2015/10/02.

43. Ozturk MA, Dane F, Karagoz S, Tural D, Selcukbiricik F, Demirelli E, et al. Is perineural invasion (PN) a determinant of disease free survival in early stage colorectal cancer? *Hepato-gastroenterology*. 2015;62(137):59-64. Epub 2015/04/29.
44. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;37:42-9. Epub 2016/09/08.
45. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim SB, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(6):1626-34. Epub 2017/01/11.
46. Labalde M M, Labrador V FJ, Golitsin D A, Pinto G S, Carlin G J, García-Parreño J J. Tumor budding y el cáncer colorrectal. *Rev Chil Cir*. 2014;66(6):556-61.
47. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Archiv* : an international journal of pathology. 2016;468(4):397-408. Epub 2015/11/29.
48. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(6):1420-8. Epub 2009/06/03.
49. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40(2):127-32. Epub 2002/04/16.
50. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(10):1340-6. Epub 2015/07/23.
51. Rieger G, Koelzer VH, Dawson HE, Berger MD, Hadrich M, Inderbitzin D, et al. Comprehensive assessment of tumour budding by cytokeratin staining in colorectal cancer. *Histopathology*. 2017;70(7):1044-51. Epub 2017/01/07.





Artículo de investigación

Manejo de carcinomatosis peritoneal con citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC)

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis

Carlos Breton MD^a
Jaider Polo MD^a
Diana Calderón MD^a
Jorge Angulo MD^a
Maikel Pacheco MD^b

^aCirugía General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^bCirujano Oncólogo, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) aborda la carcinomatosis peritoneal (CP) como una enfermedad locoregional, con respuesta adecuada en la supervivencia considerando la severidad de la patología. La agresividad del procedimiento se asocia con altos índices de morbimortalidad. **Objetivo:** evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad a 1 año en pacientes con CP, en quienes se realizó tratamiento mediante citorreducción más HIPEC en el Hospital Infantil Universitario de San José entre enero 2016 y diciembre 2017. **Metodología:** estudio observacional de una cohorte con CP de diferentes etiologías que recibieron citorreducción más HIPEC, se obtuvo información a partir de las historias clínicas. **Resultados:** se incluyeron 10 casos con una mediana de edad de 49 años (RIC 43-54) y CP de origen primario en apéndice (60%, n=6), colon (20%, n=2) y ovario (20%, n=2). El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) presentó una mediana de 14.5 (RIC 6-24). Se observó recaída en 3 pacientes y 4 desenlaces fatales. Se estimó una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad de 58% a un año. **Conclusión:** se encontraron mejores resultados en supervivencia global y libre de enfermedad a un año que los descritos en quimioterapia sistémica. Es importante la selección estricta de los pacientes, así como efectuar estudios con un mayor número para determinar con evidencia la relación entre el procedimiento y la supervivencia global y libre de enfermedad.

Palabras clave: carcinoma, peritoneo, procedimientos quirúrgicos de citorreducción, hipertermia inducida.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 25 de 2019
Fecha aceptado: septiembre 19 de 2019

Autor para correspondencia:
Carlos Breton
cabreton@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.910

ABSTRACT

Introduction: cytoreductive surgery (CRS) paired with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC), approach peritoneal carcinomatosis (PC) as a localized regional disease with adequate survival response according to disease severity. CRS with HIPEC is regarded as a highly morbid procedure with high mortality rates. *Objective:* to review the 1-year overall survival and disease-free survival in patients with PC that had been treated with CRS with HIPEC at Hospital Infantil Universitario de San José between January 2016 and December 2017. *Methodology:* an observational study analyzing a cohort of patients with PC secondary to various primary tumors who received CRS with HIPEC. Data was collected from clinical records. Results: we included 10 cases with mean age of 49 years (IQR 43-54) and PC secondary to appendix (60%, n=6), colon (20%, n=2) and ovary (20%, n=2) primary tumors. The peritoneal carcinomatosis index (PCI) was 14.5 (IQR 6-24). PC recurred in 3 patients and 4 patients died. A 1-year overall survival rate of 54% was estimated and a 1-year disease-free survival of 58% was obtained. *Conclusion:* our results of 1-year overall and disease-free survival rates were better to those described for systemic chemotherapy. Strict patient selection, as well as, conducting larger studies is recommended to allow an evidence-based determination of overall and disease-free survival in patients treated with CRS with HIPEC.

Key words: carcinoma, peritoneum, cytoreductive surgical procedures, induced hyperthermia.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El término carcinomatosis peritoneal (CP) fue utilizado por primera vez por Sampson en 1931 para describir la diseminación peritoneal de una neoplasia avanzada de ovario.¹ Hoy el término CP incluye toda diseminación tumoral, local o masiva, que compromete la serosa peritoneal y las estructuras anatómicas vecinas.

Se conoce que las neoplasias del aparato digestivo, ginecológico y de otros orígenes utilizan como medio de propagación la vía celómica, con frecuencia se observa un proceso multifactorial y se ha descrito que las células tumorales pueden desprenderse a la cavidad abdominal desde la superficie serosa del órgano infiltrado por el tumor o por la perforación de este.^{2,3} La peristalsis intestinal y la gravedad facilitan la distribución del tumor en zonas declives como en el saco de Douglas, las goteras parietocólicas, la fosa retrohepática, en las estructuras fijas como la región ileocecal y la primera porción yeyunal.⁴ Cuando el volumen tumoral es importante, en especial en los hemidiafragmas, se produce un bloqueo linfático tumoral que altera la absorción de fluidos peritoneales y contribuye a la formación de ascitis maligna rica en proteínas, que facilita el desarrollo y el crecimiento del tumor intraabdominal.⁵

La frecuencia de CP secundaria a tumores es muy variable, depende del origen y la histología del tumor primario. En el cáncer epitelial de ovario, la diseminación peritoneal en el momento del diagnóstico se encuentra presente en 70-75% de las pacientes.⁶ En Europa se calculan más de 400.000 casos nuevos al año de cáncer colorrectal, de estos 10% presentan CP al momento del diagnóstico y 10-35% de los pacientes que presentan recidiva después de recibir tratamiento presentan lesiones exclusivamente peritoneales.⁶⁻⁸ En el cáncer gástrico, la CP en el momento del diagnóstico está presente entre 15 y 50%.^{6,8}

Los sarcomas tienen una incidencia de 2 a 3 casos por cada 100.000 personas al año y el 30% se localizan en la cavidad abdominal, presentando un porcentaje escaso de metástasis de forma exclusiva en el peritoneo,⁹ mientras que los tumores primarios del peritoneo son poco frecuentes, siendo diagnosticados en los Estados Unidos 200 casos nuevos de mesoteliomas peritoneales malignos al año.¹⁰

La incidencia en general de la CP es difícil de establecer por las limitaciones diagnósticas de los métodos basados en imágenes como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, que son sensibles para diagnosticar las recidivas viscerales y retroperitoneales, pero no detectan enfermedad peritoneal inframilimétrica.^{10,11} La laparoscopia parece ser el método efectivo para realizar el diagnóstico, establecer la localización y la extensión, además de permitir la recolección de biopsias para determinar el tipo histológico, pero presenta el riesgo de aumentar la diseminación peritoneal.

El tamaño y la extensión de la enfermedad peritoneal no influyen en la definición del término de CP.¹² Este suele manifestarse en forma diversa, con casos de implantes milimétricos hasta la ocupación de la cavidad abdominopélvica por masas tumorales voluminosas que evolucionan hacia la obstrucción intestinal, ascitis, caquexia tumoral o la combinación de todas ellas, sufriendo un deterioro importante de calidad de vida antes de fallecer.^{7,12,13}

Los estudios realizados en países desarrollados que abordan la calidad de vida de los pacientes sometidos al tratamiento de la CP, refieren que estos vuelven a su patrón habitual previo a los 3 meses de la cirugía, casi la mitad sobrevive a los 3 años y vuelven al trabajo con la misma intensidad de antes.⁵

El tratamiento habitual de la CP es de índole paliativo con el uso de quimioterapia sistémica⁵ y la cirugía como tratamiento único en la CP se asocia con recidiva peritoneal. Los estudios publicados demuestran que con el tratamiento paliativo la supervivencia no supera 5 años.^{3,14} En los últimos años se ha incrementado el interés por la CP debido a la mejoría de los resultados clínicos conseguidos con los tratamientos multimodales, los cuales han permitido considerar la CP como una enfermedad locoregional.⁴

SugarBaker a finales de la década de 1980 estableció las indicaciones del tratamiento multidisciplinar que asocia la cirugía radical-CR con la administración inmediata de quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, para erradicar el tumor microscópico residual después de la cirugía.¹³ La mortalidad perioperatoria oscila entre 0 y 14% y está relacionada con el origen de la CP, la intensidad de la agresión quirúrgica, con el número de procedimientos de peritonectomía realizados, el índice de cáncer peritoneal-ICP, el número de anastomosis digestivas y el volumen de sangre transfundida.⁵

Se ha demostrado que los procedimientos con enfermedad residual tratados solo con cirugía son la causa de recaída de la mayoría de pacientes. Como el procedimiento de citorreducción con peritonectomía más HIPEC se considera en la actualidad como el de mejores resultados, se consideró importante presentar la supervivencia global y libre de enfermedad a 1 año de seguimiento en el Hospital Infantil Universitario de San José de Bogotá.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional en una cohorte de pacientes que incluyó CP con origen primario de cáncer colorrectal, de ovario y pseudomixoma peritoneal, los cuales fueron llevados a tratamiento con citorreducción radical y quimioterapia hipertérmica en el Hospital Infantil Universitario de San José entre enero 2016 y diciembre 2017, completando 1 año de seguimiento. Los criterios de inclusión se basaron en el programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña¹⁵ y fueron los siguientes:

1. Performance status (*Eastern Cooperative Oncology Group*): ≤ 2 .
2. Ausencia de enfermedad tumoral extrabdominal.
3. Menos de tres lesiones hepáticas que sean técnicamente resecables.
4. Ausencia de obstrucción biliar.
5. Ausencia de obstrucción ureteral.
6. Obstrucción intestinal de localización única.
7. Ausencia de afectación intensa del intestino delgado entendida como no enfermedad voluminosa o retráctil del mesenterio y sin compromiso masivo de la serosa intestinal ni obstrucción multisegmentaria intestinal.
8. Enfermedad poco voluminosa en el ligamento gastrohepático.

9. Ausencia de insuficiencia cardiorrespiratoria, renal, hepática o cerebrovascular.

10. Pacientes con tumores colorectales T4 N0 M1 (en forma de enfermedad peritoneal limitada).

11. Pacientes con tumores colorectales T4 N2 M1 (con enfermedad peritoneal limitada) que requieren previo tratamiento quimioterápico sistémico durante 3 meses.

La información se obtuvo de las historias clínicas. Las variables analizadas y evaluadas con el fin de caracterizar la población fueron edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes patológicos y origen primario del tumor. Se evaluaron las características perioperatorias entre que las que se incluyeron el índice de carcinomatosis peritoneal, duración de procedimiento quirúrgico, tiempo de HIPEC, sangrado, estancia en unidad de cuidado intensivo y hospitalización, mortalidad y tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad.

Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas y relativas, para las cuantitativas se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. La supervivencia global (tiempo desde la realización del procedimiento quirúrgico hasta la muerte) y la libre de enfermedad (periodo desde la realización del procedimiento quirúrgico hasta la recaída) se describieron mediante curvas de Kaplan Meier. El análisis se efectuó en el software *stata 14*®. Este estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la institución. No se realizó consentimiento informado por tratarse de un estudio con fuentes secundarias para la obtención de los datos y ser de índole no intervencionista.

RESULTADOS

Según los criterios de inclusión ingresaron al estudio 10 pacientes con CP de origen primario de colon (20%, n=2), ovario (20%, n=2) y pseudomixoma peritoneal (60%, n=6) que fueron sometidos a cirugía de citorreducción más HIPEC en el Hospital Infantil Universitario de San José, siendo la mediana de la edad de 49 años (RIC 43-54, de los cuales un número importante fueron mujeres (80%, n=8). Se presentaron antecedentes patológicos en 40% de los pacientes (n=4), siendo el hipotiroidismo el más frecuente (20%, n=2) (**tabla1**).

Dentro de las características del perioperatorio se encontró una mediana de índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) de 14.5 (RIC 6-24) siendo el más alto de 26 en este grupo y fue el único paciente que presentó desenlace fatal en el primer mes de seguimiento.

La mediana de tiempo quirúrgico fue de 8.5 horas (RIC 7-10), durante 11 horas estuvo el paciente de mayor duración en procedimiento quirúrgico. El tiempo de HIPEC presentó una mediana de 60 minutos (RIC 60-60), Se usaron esquemas de quimioterapia hipertérmica según el origen primario de la CP: pseudomixoma peritoneal (mitocina más cisplatino a 42°C), CP por cáncer colorrectal (oxiplatino a 42°C), CP por cáncer de ovario (doxorubicina más cisplatino a 42°C) y

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	n	Porcentaje
Edad (mediana/RIC)	49	49
Sexo		
Masculino	2	20
Femenino	8	80
IMC		
18 – 24.9	6	60
25 – 29.9	3	30
30 – 34.9	1	10
Antecedentes		
Hipertensión arterial	1	10
Hipotiroidismo	2	20
Dislipidemia	1	10
Origen de la carcinomatosis		
Ovario	2	20
Colorrectal	2	20
Pseudomixoma peritoneal	6	60

Fuente: elaboración propia de los autores.

con una mediana de sangrado de 2000 cc (RIC 1000-3000 cc). Posterior al procedimiento todos los pacientes fueron llevados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para adecuada vigilancia posoperatoria y según evolución fueron trasladados a hospitalización. El tiempo de permanencia en UCI fue de 5.5 días (RIC 4-8) y en hospitalización fue de 13 días (RIC 9-19) (**tabla 2**).

Tabla 2. Características quirúrgicas, clínicas y de quimioterapia intraoperatoria

Ítems	Mediana/n	RIC/porcentaje
ICP*	14,5	6-24
Duración de la cirugía en horas*	8,5	7-10
Duración de la HIPEC en minutos*	60	60-60
Sangrado en mililitros*	2000	1000-3000
Días de UCI*	5,5	4-8
Días de hospitalización *	13	9-19
Quimioterapia intraoperatoria		
Mitomicina + cisplatino	6	60
Doxorrubicina + cisplatino	2	20
Oxiplatino	2	20

*Mediana/RIC. Fuente: elaboración propia de los autores.

Las complicaciones encontradas en los primeros 30 días del posoperatorio fueron principalmente infección del sitio operatorio (20%, n=2), sangrado (10%, n=1), bacteremia (10%, n=1), bacteremia más neumotórax (10%, n=1) y atelectasia (10%, n=1) (**tabla 3**).

Durante el año de seguimiento fueron registrados fallecimientos por pseudomixoma peritoneal (n=3) y carcinomatosis peritoneal de origen ovárico (n=1). Con recaída tumoral se documentaron 3 pacientes con carcinomatosis de origen ovárico (n=2) y pseudomixoma peritoneal (n=1). En total fueron registrados 4 fallecimientos, falla hepática secundaria a adyuvancia (n=1), complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico (n=1) y secundario a recaída

Tabla 3. Mortalidad, recaída y complicaciones

Ítems	n	Porcentaje
Mortalidad a 1 año	4,6	46
Recaída a 1 año	4,2	42
Complicaciones		
Al primer mes	6	60
Sangrado	1	10
Bacteriemia	1	10
Bacteriemia + neumotórax	1	10
Atelectasia	1	10
Infección del sitio operatorio	2	20

Fuente: elaboración propia de los autores.

tumoral (n=2). Se presentaron 3 pacientes con recaída tumoral durante el año de seguimiento, fallecieron n=2 y vivo n=1. No se encontraron factores de mal pronóstico. La citorreducción quirúrgica fue completa en 100% de los pacientes. Se estimó una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad 58% al año de seguimiento (**figuras 1 y 2**).

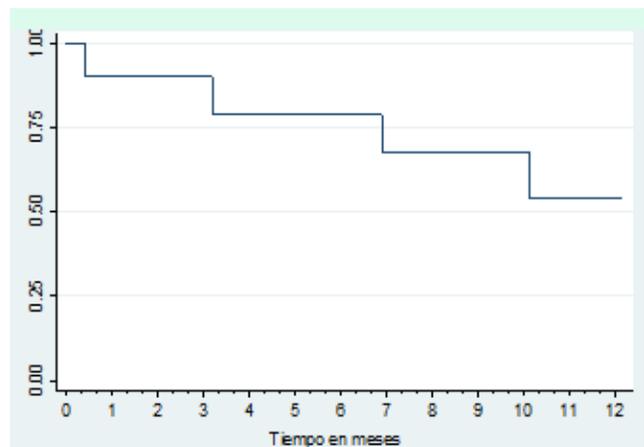


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción más HIPEC. Fuente: elaboración propia de los autores.

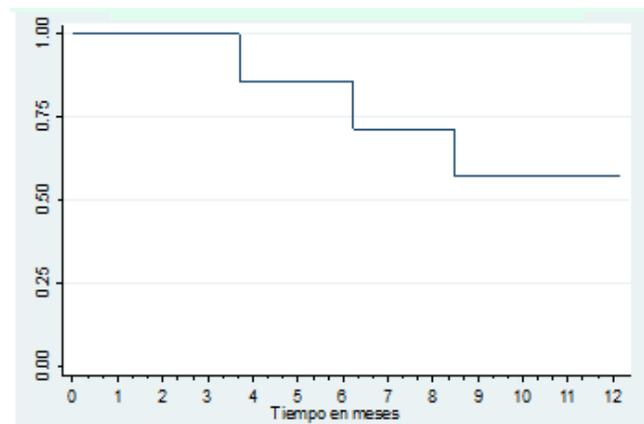


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción más HIPEC. Fuente: elaboración propia de los autores.

DISCUSIÓN

La carcinomatosis peritoneal era clasificada como una entidad limitada a tratamientos paliativos. En el siglo XX se inició un cambio gracias al advenimiento del procedimiento de citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) descrita por Sugarbaker, aumentando la supervivencia de los pacientes con esta patología.^{16,17}

La cirugía como tratamiento único en la CP se asocia con mayor recidiva peritoneal, los estudios revelan que con el tratamiento paliativo la supervivencia no alcanza 5 años.¹⁸ Por otro lado, la hipertermia ha demostrado eficacia clínica antitumoral por un mecanismo directo, como consecuencia de una mayor termosensibilidad de las células tumorales o como efecto potenciador de la radioterapia y quimioterapia.^{19,20} Esto se debe al contacto local del fármaco intraperitoneal con el tejido tumoral, lo cual dependerá a su vez de la capacidad de penetración, tamaño, permeabilidad del fármaco, tiempo de contacto con el tejido y potencialización dada por la hipertermia.²¹⁻²⁵

Los fármacos utilizados para la quimioterapia por vía intraperitoneal varían según el origen del tumor primario, las moléculas más utilizadas son 5-Fu, la mitomicina C, doxorubicina, el cisplatino, el paclitaxel, la gemcitabina, el etopósido, la bleomicina, el metotrexato, el melfalan, el interferón, el oxaliplatino y el irinotecan, que actúan de manera aislada o en combinación.²⁶ Se usaron esquemas de quimioterapia hipertérmica según el origen primario de la CP: pseudomixoma peritoneal (mitomicina más cisplatino a 42°C) y CP por cáncer colorrectal (oxiplatino a 42°), y CP por cáncer de ovario (doxorubicina más cisplatino a 42°C). La quimioterapia intraabdominal permite realizar un tratamiento intensivo de los tumores localizados en la cavidad, con lo cual se pretende alcanzar de forma regional concentraciones altas de agente citotóxico tumoral reduciendo los efectos secundarios.²²⁻²⁴ Las concentraciones tisulares logradas con la quimioterapia intraperitoneal es de 20 a 400 veces superior a las administradas por vía endovenosa;^{22,25} el máximo beneficio citotóxico se consigue cuando se utiliza inmediatamente después de la cirugía, antes del atrapamiento celular tumoral por fibrina y la formación de compartimentos en la cavidad abdominal por las adherencias quirúrgicas.²⁷

Frente a la morbimortalidad referida en la literatura, en su mayoría son secundarias a dehiscencias de suturas digestivas, perforaciones, fístulas intestinales, abscesos intraabdominales, sangrados posquirúrgicos, supresión medular, insuficiencia respiratoria, embolismo pulmonar e infecciones por *Stafilococcus aureus* meticilino resistente, siendo responsables del 10% de reintervenciones quirúrgicas.^{18,20,25,28} En el primer mes de seguimiento posquirúrgico de citorreducción más HIPEC se presentaron morbilidades ya descritas, las cuales son esperadas dada la injuria quirúrgica que requiere esta intervención. La

morbimortalidad está directamente relacionada con la experiencia del equipo quirúrgico y está demostrada la importancia de la curva de aprendizaje.¹⁶

En pacientes con CP por cáncer colorrectal se ha reportado una supervivencia con mediana de 23 meses con citorreducción más HIPEC vs 12.6 meses en pacientes que recibieron quimioterapia sistémica.²⁹ Otro estudio reportó mediana de supervivencia de 62.7 meses con citorreducción más HIPEC vs 23.9 meses para pacientes que recibieron quimioterapia sistémica,³⁰ y una supervivencia global de 28 meses.³¹ Otro estudio reportó mediana de supervivencia de 34.7 meses con citorreducción más HIPEC vs 16.8 meses para el manejo sistémico.³² En nuestro estudio encontramos una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad de 58%. Sin embargo se debe tener en cuenta para analizar estos datos que en varios pacientes se encontró un índice de carcinomatosis mayor a 20 al momento del procedimiento, lo cual conlleva a una cirugía de mayor complejidad requiriendo resecciones más amplias que aumentan las complicaciones inherentes al procedimiento.

Consideramos que se requiere continuar el seguimiento de estos pacientes para evaluar supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, analizar cómo se comportan las variables previamente descritas, con el fin de poder determinar los factores de riesgo y mejorar la selección de los pacientes que se van a someter a citorreducción mas HIPEC. No encontramos limitaciones en el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Cirugía General de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José por permitirnos acceder a la información obtenida para la realización del estudio, igualmente a la división de investigaciones de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, por el apoyo brindado, la ayuda técnica y escritura del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de interés durante la realización de este manuscrito

FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

No se recibió financiación para la realización del proyecto.

REFERENCIAS

1. Chu DJZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK WK. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63(2):364-7. doi:10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cnrcr2820630228>3.0.co;2-v

2. Dawson LE, Russell AH TD. Adenocarcinoma of the Sigmoid Colon : Sites of Initial Dissemination and Clinical Patterns of Recurrence Following Surgery Alone. *J Surg Oncol.* 1983;99:95–9. doi: 10.1002/jso.2930220208
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M BP. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2015;3:581–92. doi: 10.1093/annonc/mdl498
4. Smith LE, Brodsky JT CA. Peritoneal Seeding Following Potentially Curative Resection of Colonic Carcinoma : Implications for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(8):723–7. doi: 10.1007/bf02050360
5. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, George E et al. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon : sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:361–365. doi: 10.1016/0360-3016(83)90297-3
6. Targarona EM, Martínez J, Nadal A, Balagué C, Cardesa A, Pascual S et al. Cancer Dissemination during Laparoscopic Surgery: Tubes, Gas, and Cells. *World J Surg.* 1998;22(1):55–61. doi: 10.1007/s002689900349
7. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA SP. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 1993;72(5):1631–6. doi: 10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1631::aid-cnrcr2820720523>3.0.co;2-i
8. Frederick. T. Lectures on the Anatomy of the Intestinal Canal and Peritoneum in Man. *Br Med J.* 1885;1(1262):470–4. doi: 10.1136/bmj.1.1262.470
9. González Barón M BM. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Ed. Médica Panamericana. 2007.
10. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2007;95(2):93–6. doi: 10.1002/jso.20676
11. Esquivel J SP. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg.* 2000;87(10):1414–8. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01553.x
12. Price B. Analysis of Current Trends in United States Mesothelioma Incidence. *Am J Epidemiol.* 1997;145(3):211–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009093
13. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PWT, Patel S et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer.* 2002;94(9):2441–6. doi: 10.1002/cncr.10504
14. Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(3):357–60. doi: 10.1016/0360-3016(83)90296-1
15. Barrios P, Ramos I, Escayola C MM. Implementacion y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluna. Indicaciones y resultados clinicos con la tecnica de Sugarbaker. Catalan Agency Heal Information, Assess Qual (CAHIAQ -formerly CAHTA). 2009;
16. Sugarbaker PH, Stuart OA CC. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57(5):703–8. doi: 10.1007/s00280-005-0074-8
17. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin c after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg.* 2003;138(1):26–33. doi: 10.1001/archsurg.138.1.26
18. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology.* 1998;55(2):130–8. doi: 10.1159/000011847
19. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(22):256–60.
20. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1998;34(1):148–54. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00370-5
21. Zhang L, Shen M, Zhang F, Tang F. Survival analysis and risk factors for mortality in connective tissue disease-associated pneumomediastinum. *Rheumatol Int.* 2014;34(12):1657–63. doi: 10.1007/s00296-014-3046-7
22. (ASCGO) AC de GO. Guía de práctica clínica. Manejo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos (ASCGO), editor. *Rev Colomb Obs Ginecol.* 2016;67(2):120. doi: 10.18597/rcog.385.
23. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res.* 2007;134:247–64. doi: 10.1007/978-0-387-48993-3_15
24. S. B. Peritoneum and Sepsis: The Role of Sepsis in the Genesis of Peritoneal Adhesions. In: K, Treutner S V., editor. *Peritoneal Adhesions.* Springer; 1997. p. 201–7.
25. Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor GI. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg.* 2002;183(5):529–32. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00843-7
26. Editors T. Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces). In: 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies. 2016.
27. Sugarbaker PH. Metastatic inefficiency: The scientific basis for resection of liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 1993;53(S3):158–60.
28. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):334–43. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70170-4

29. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot Het al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187
30. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):681–5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160
31. López-Basave HN, Morales-Vasquez E, Ruiz Molina JM et al. Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Inst Nac Cancerol México.* 2014;36(3):138-144.
32. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010;116(16):3756–62. doi: 10.1002/cncr.25116





Artículo de investigación

Lactancia materna y deserción escolar en estudiantes madres de una facultad de salud

Breastfeeding and school dropout among student-mothers of healthcare careers

Angélica Romero^a
Jacqueline Danies^b
Mariluz Ortiz^c

^aEnfermería con énfasis en cuidado a las personas, Cuidado a los Colectivos, Universidad Popular del Cesar. Valledupar, Colombia.

^bEnfermería con énfasis en cuidado a las personas, Cuidado a los Colectivos, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Atlántico, Colombia.

^cFacultad de Enfermería, Universidad Popular del Cesar, Valledupar, Colombia.

RESUMEN

La lactancia materna es una práctica trascendente para el desarrollo saludable del recién nacido, sin embargo pese a las recomendaciones de la OMS, la evidencia científica muestra una baja adherencia a la exclusividad de esta práctica en niños de 0-6 meses. El problema se extiende al ambiente laboral y se empeora en estudiantes madres por incompatibilidad con las jornadas académicas, llevándolas al uso de fórmulas lácteas, alimentación complementaria o la deserción escolar. *Objetivo:* valorar la práctica de la lactancia materna, el rendimiento académico y la deserción de las estudiantes madres de una facultad de salud. *Materiales y métodos:* estudio cualitativo, fenomenológico, de muestreo intencional en estudiantes madres de una facultad de salud, en el primer año de su única experiencia de maternidad y/o lactancia. *Resultados:* el conocimiento de los beneficios de la lactancia materna influyó en la decisión de practicarla pero las responsabilidades académicas obligan a ejercerla interrumpidamente; la formación como profesional de salud beneficia la comprensión del concepto de exclusividad y la apropiación de estrategias para su prolongación, cumplir el rol materno implica sacrificar el desempeño estudiantil, llevándolas a escoger entre ser madre y estudiar. *Conclusiones:* los compromisos académicos no posibilitan el cumplimiento de la exclusividad de la lactancia, ya que se percibe como sobrecarga y amenaza para el rendimiento académico de las estudiantes.

Palabras clave: lactancia materna; rendimiento académico; abandono escolar; enfermería.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: julio 12 de 2019
Fecha aceptado: septiembre 9 de 2019

Autor para correspondencia:
Angélica Romero
angelicaromero@unicesar.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.945

ABSTRACT

Breastfeeding is an essential practice for the healthy development of newborns, however, despite the WHO recommendation, scientific evidence shows low adherence to exclusive breastfeeding for infants 0-6 months old. The problem extends to the work environment and is worse in student nursing mothers due to incompatibility with academic demands, leading them to rely on milk formulas, complementary food or deciding to quit school. *Objective:* to evaluate the practice of breastfeeding, academic performance and student-nursing-mothers dropout rate from healthcare careers. *Materials and Methods:* a qualitative, phenomenological research using a purposive sampling procedure in student nursing mothers of healthcare careers in their first year of their only motherhood/breastfeeding experience. *Results:* knowing the benefits of breastfeeding influenced in the decision to practice it, but academic responsibilities obliged student mothers to nurse their baby in an interrupted manner; training as a healthcare professional benefit understanding the exclusivity concept and appropriating strategies to prolong breastfeeding, and complying with the role of mother implies having to sacrifice academic performance, leading her to choose between being a mother or a student. *Conclusions:* academic responsibilities do not facilitate exclusive breastfeeding, for it is perceived as a burden which negatively affects the academic performance of these students.

Key words: breastfeeding; academic performance; school dropout; nursing.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La lactancia materna es una práctica milenaria, que ha acompañado a la humanidad a través de todos los tiempos, su condición vital la hace trascendente para el desarrollo saludable del recién nacido, debido que a través de ella se reciben los micronutrientes esenciales para el crecimiento adecuado de los niños, así como el mejoramiento de la salud de la madre.¹ Sus beneficios no son solo a nivel nutricional sino que van más allá de aspectos inmunológicos, económicos y sociales, además de su contribución al fortalecimiento del vínculo madre e hijo,² motivo por el cual los organismos internacionales se han dedicado a la tarea de dar a conocer la importancia de llevar la Lactancia Materna Exclusiva (LME) hasta los 6 meses de vida y la Lactancia Materna (LM) más alimentación complementaria hasta los 2 años de edad.³

Sin embargo a pesar de los beneficios que representa la lactancia materna, la literatura muestra que actualmente un gran número de mujeres en todo el mundo deciden no amamantar a sus hijos o los alimentan al seno materno solo por periodos cortos de tiempo.³ Para muchas mujeres, la lactancia materna hace parte de la realización como madres, sin embargo, para otras debido a los procesos de urbanización, los cambios de estilo de vida y las necesidades de trabajar y estudiar a la vez, se convierte en una tarea que puede resultar abrumadora interfiriendo de este modo con su práctica.⁴

Aragón, Cubillas y Rodríguez,⁵ consideraron que dentro de los principales factores que inciden en el abandono prematuro de la LME en mujeres jóvenes se encuentran la adolescencia, poca preparación e inmadurez, percepción de baja producción de leche y la primiparidad estudiantil;⁶ situación que pone de manifiesto que las tasas de LM

pueden mejorar con la implementación de programas de educación y consejería de preparación para la lactancia y con una adecuada asistencia sanitaria, propuesta con la cual concuerda Roig, al manifestar la necesidad de brindar a la madre apoyo tras el alta del hospital en especial a aquellas mujeres que ofrecen lactancia materna parcial por motivos laborales o de ocupación.⁴

Son muchas las mujeres que cursando estudios superiores enfrentan la realidad de la maternidad, sus implicaciones y el estrés derivado de las responsabilidades académicas, son considerandos que fuerzan la toma de decisiones sobre la instauración y mantenimiento de la lactancia materna,⁷ por cuanto armonizar a diario los roles de estudiante y madre es un desafío que se emprende, a fin de cumplir la meta de profesionalizarse⁸ e incorporarse en un corto o mediano plazo al ámbito laboral y responder a las expectativas familiares y sociales.⁹ De esta forma la vivencia de la maternidad afecta en mayor o menor grado el proceso de aprendizaje y el desempeño como estudiante, influyendo en las esferas académica, emocional y social.¹⁰

Guevara y Ascanio¹¹ aseguraron que la problemática en las instituciones educativas aumenta debido a la dificultad que presentan las estudiantes al momento de brindar LME, en el contexto de la población estudiada solo 17% de las madres estudiantes del programa de enfermería habían proporcionado LME a sus hijos hasta los 6 meses de edad, empleando en su ejercicio todas las herramientas y estrategias aprendidas para cumplir con la misión, razón por la cual es relevante que a la madre que decide amamantar se le preste el apoyo, los recursos y el ambiente preciso para facilitar la práctica.¹² Aspectos que sin duda resultan definitivos a la hora de decidir el tipo de alimentación que brindarán

a sus hijos y cuya carencia acarrea como consecuencias el inicio de fórmulas lácteas, la anticipación de la alimentación complementaria o la deserción escolar.³

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación: este estudio se sustenta en una perspectiva de tipo cualitativo, fundamentado en los postulados de Muñoz y Erdman,¹³ el cual no busca abordar nuevos contenidos sino redefinir el proceso de conocimiento frente a la experiencia de la práctica de la lactancia materna y valorar su relación con el rendimiento académico y la deserción escolar, de las estudiantes madres de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Popular del Cesar.

Esta metodología permitió recolectar información a través de entrevistas a profundidad y de un instrumento construido que contempló aspectos demográficos de las estudiantes madres, como edad, estado civil, área de procedencia, programa académico y la ubicación semestral de su formación profesional. Este estudio se basó en el análisis discursivo de las jóvenes madres estudiantes de los tres programas de salud de la Universidad Popular del Cesar, a fin de generar explicaciones sobre la relación entre la práctica de la lactancia materna y su rendimiento académico.

El enfoque fue de tipo fenomenológico, el cual da cuenta de los objetivos planteados en la investigación, ya que permitió conocer la forma como influía su rol de madre en el desempeño como estudiantes, las estrategias implementadas para favorecer y prolongar la lactancia materna, las fortalezas y debilidades para llevar a cabo el rol de estudiante madre-lactante, las oportunidades y amenazas que supone el entorno educativo para el desarrollo de este rol y las perspectivas o experiencias frente al aplazamiento y/o cancelación de la formación profesional.

La población que participó en este estudio fueron estudiantes de los tres programas de la Facultad Ciencias de la Salud, para lo cual se estableció una muestra intencionada de 13 estudiantes con los siguientes criterios de inclusión: ser estudiante activa, haber tenido un embarazo a término con un producto de gestación sano y tener una única experiencia de maternidad y lactancia comprendida entre los periodos académicos 2017 II a 2018 II y se excluyeron del estudio las estudiantes madres pertenecientes a alguna etnia indígena de la región, con el fin de que la influencia cultural no afectara las categorías emergentes en el trascurso de la indagación y las jóvenes madres con más de un embarazo.

Es importante señalar que para la población escogida se aplicó un consentimiento informado previo a la realización de las entrevistas, en la cual se garantizó la confidencialidad de la información y el uso exclusivo con fines de investigativos, amparado en la resolución 8430 de 1993¹⁴ y los principios éticos para la investigación médica en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki,¹⁵ lo reglamentado por la ley 911 de 2004 que habla de la responsabilidad del

profesional de enfermería en la investigación y la docencia, y la importancia de salvaguardar la dignidad, la integridad y los derechos de los seres humanos como principio ético fundamental.¹⁶

La técnica e instrumentos de recolección de la información fue: la entrevista en profundidad, la cual se desarrolló a través de un guión que permitió analizar la práctica de la lactancia materna y su implicación en el rendimiento académico. En relación con el guion se establecieron preguntas de vivencias, las cuales permitieron conocer lo que hacen los sujetos de investigación cuando se enfrentan a la experiencia de la lactancia materna mientras estudian. También se realizaron preguntas de conocimiento a través de las cuales se pudo identificar cual es la información que tienen las estudiantes madres sobre la lactancia materna, los saberes adquiridos y transmitidos de la práctica y la influencia del programa de formación en el ejercicio de madre lactante, también se realizaron preguntas de percepción las cuales permitieron identificar las dificultades vivenciadas durante la LM, los aprendizajes de la experiencia y los apoyos recibidos para el ejercicio de la misma.

Análisis e interpretación de la información: se llevó a cabo a través de la saturación de la información y el método de comparación constante para lo cual se realizó: grabación de cada una de las entrevistas, transcripción, clasificación por recurrencias, separación de relatos, agrupación de descriptores para la identificación de las primeras categorías y posterior a ello, las categorías emergentes.

Una vez culminada esta etapa se procedió a la compresión e interpretación del contexto en que se presentaron los datos así como también a la explicación de las situaciones y los hechos que rodearon el fenómeno, logrando finalmente desentrañar el sentido de los relatos a la luz del marco del planteamiento del problema.

RESULTADOS

Caracterizando las estudiantes madres

La caracterización de las entrevistadas evidencia que el grupo de participantes se encuentra en el rango de edad de 18 a 22 años, con una media de 19,3 y una moda de 18 años, mayoritariamente procedentes de áreas urbanas y con vinculación al régimen subsidiado de atención en salud. La soltería predominó como estado civil del grupo, aun cuando 84,6% informó tener una pareja estable. Al indagar con quien convivían, 15,4 de ellas quienes además proceden de municipios diferentes al del centro de estudios, respondieron que residen con las familias de su pareja, mientras que el resto de la población aseguró estar en casa con su familia de origen. Se observó mayor presencia de estudiantes madres del programa de enfermería, seguido por el de instrumentación quirúrgica, y una menor representación del programa de microbiología. La mayoría de las entrevistadas se convirtieron en madres a temprana edad y en los primeros semestres de vida académica, razón por la cual la experiencia

de lactancia de estas mujeres estuvo influenciada por información proveniente de amigos y familiares.

Al preguntar por la fuente de donde provenían los recursos económicos para el pago de los estudios y el sostenimiento, las participantes nombraron de mayor a menor frecuencia de mención, el apoyo económico de los padres y otros familiares, acceso a becas otorgadas por gobierno departamental, subsidio de jóvenes en acción, el propio pecunio y la ayuda de la familia paterna del hijo.

¿Qué conozco de la lactancia materna?

En la conceptualización realizada por las estudiantes madres de la Facultad Ciencias de la Salud entrevistadas sobre la lactancia materna, se encontró que estas la reconocen como el suministro al niño de la leche que produce el organismo de la madre. Al indagar por los conocimientos sobre la temática, las participantes mencionaron las ventajas para la madre y el recién nacido, el importante valor nutricional, el apoyo al sistema inmunológico, el rol en el adecuado crecimiento y desarrollo, los signos de correcto agarre del pezón, las posiciones para amamantar, además de enfatizar en la consolidación del vínculo madre-hijo, atribuyéndole al concepto un significado más afectivo y el reconocimiento de la lactancia como una expresión de amor.

“... la lactancia materna es un acto de amor y protección, sabemos que por esa vía reforzamos el sistema inmune de nuestros bebés y los hacemos fuertes para la vida...” (E2EM5P1)

“... es proveerle a mi hijo todo lo que su organismo necesita para crecer sano y fuerte a través de mi leche, es darle todo lo que soy...” (E1EM6P1)

“...la lactancia es amor, es estar ahí para mi bebé cada vez que me necesita y que él sienta que yo estoy por él...” (E1EM7P3)

Las participantes poseen conocimientos claros sobre los beneficios de la lactancia materna, razón por la cual deciden practicarla, aun cuando las responsabilidades académicas las llevan a ejercerla de manera interrumpida. La mayor parte del grupo asume que la formación como profesional de salud ha sido fundamental para la comprensión del concepto de exclusividad, además de la apropiación de estrategias para la prolongación de este periodo, tales como la técnica de extracción y conservación de la leche, demostrando la presencia de saberes adquiridos durante el proceso educativo.

“... una vez uno conoce todos los beneficios de la lactancia materna exclusiva, es imposible no intentarlo al menos...” (E1EM6P1)

“... es darle solo leche de la madre al niño sin interrumpirla con ningún otro alimento, ni siquiera agua...” (E2EM9P2)

“... no es dar solo leche materna hasta los seis meses, es

estar cien por ciento para ellos, por ejemplo, yo me extraigo leche y le dejo para que tome mientras voy a estudiar, pero sé que no es lo mismo ...” (E1EM5P1)

“...yo sabía cosas que había visto en familiares y amigos, pero aquí en la U aprendí estrategias que en este momento me han servido para prolongar la lactancia de mi bebé...” (E2EM2P1)

Las estudiantes madres de uno de los programas de la Facultad Ciencias de la Salud aseguraron desconocer aspectos básicos relacionados con la práctica de la lactancia materna, indicando además que los saberes que fundamentaron su ejercicio fueron transmitidos por miembros de su entorno familiar y social, reconociendo haber incurrido en prácticas poco benéficas para el proceso de lactancia. Este grupo de entrevistadas manifestó que sería de gran utilidad que en su carrera se brindaran contenidos sobre el tema, para no dejarse influenciar por falsas creencias que pueden perjudicar la salud del niño si son tenidas en cuenta.

“...sería bueno que nos enseñaran, se cree que por ser profesional de salud uno sabe del tema, pero la verdad es que eso, no hace parte de ninguna asignatura...” (E1EM12P3).

“... o sea todo el mundo quiere decirle a uno como hacer las cosas, y creen que de esa manera a todos les va funcionar, pero no y uno termina cometiendo errores” (E1EM13P3)

“...una estudiante de otro programa me explicó como ordeñar y guardar la leche, lástima que cuando supe ya le daba leche de fórmula al niño” (E1EM12P3)

En relación a la opinión de las estudiantes madres con respecto a la influencia de esos saberes transmitidos, las participantes indicaron que la aplicación de las recomendaciones tuvo principalmente efectos negativos en la práctica de la lactancia materna, afectando la efectividad de la misma, ratificando la importancia de brindar información clara, precisa, basada en evidencia sólida que permita a las estudiantes madres tomar decisiones informadas que favorezcan la práctica de la lactancia materna con resultados positivos para el binomio.

“...cuando me enfermé, me le pusieron tetero porque supuestamente la leche mía le hacía daño...” (E2EM8P2)

“...eso de no darle seno por la noche, no me funcionó, pasamos noches horribles yo intentando estudiar y el niño molestando con hambre...” (E1EM11P2)

“a mí me decían que, para acostumbrarla a dormir toda la noche, tenía que darle tetero, porque mi leche no la iba a llenar y la niña se iba a despertar todo el tiempo...” (E1EM4P1)

Amamantar estudiando

En la indagación sobre el acto de lactar, las estudiantes refirieron que este se limitaba principalmente a los espacios de tiempo en casa previo a las jornadas académicas, que el

momento en el que mejor se cumplía la práctica de lactancia materna era por la noche, pues no existía la premura por asistir a la universidad, aunque en algunas ocasiones sobre todo durante las prácticas formativas este espacio se acortaba por la necesidad de preparar las actividades para la jornada siguiente.

"...uno está en la universidad casi todo el día, así que mi lactancia se ha reducido a los minutos antes de salir para clases y las noches, ha sido duro y muy triste..." (E2EM3P1)

"... yo la alimentaba con mi leche en las mañanas y por la noche, a medio día no alcanzaba, escasamente comía y hacia las cosas de la universidad..." (E2EM9P2)

"... me levantaba súper temprano para darle el seno antes de irme para la práctica, porque sabía que volvía hasta la tarde, estando de turno se me cargaban los senos y me ponía a llorar pensando que mi hija estaba con hambre..." (E1EM4P1)

Durante las entrevistas las participantes indicaron que su experiencia de lactancia estuvo conformada por una serie de cambios, pasando por periodos negativos, llenos de frustraciones y dudas, así como también por momentos de satisfacción y entrega total, las vivencias generaron aprendizajes que las llevaron a comprender a profundidad el significado de la lactancia.

"... al principio la experiencia fue negativa, me lastimé los pezones y pensé en abandonar la lactancia porque era muy dolorosa, pero luego que vimos las clases de AIEPI, puse en práctica las recomendaciones y todo cambió..." (E1EM6P1)

"... es frustrante profe, saber los beneficios de la lactancia y no poder brindársela a mi hijo para poder seguir estudiando..." (E2EM3P1)

"...es lo mejor que tengo para mi hija profe, cuando yo la lacto solo existimos ella y yo..." (E1EM7P2)

"...yo pensaba que sabía cómo era la lactancia, pero cuando uno tiene su propia experiencia y vive el momento, el significado se vuelve más profundo..." (E2EM4P2)

"...yo ahora pienso que la lactancia es algo más global, en la consejería, aprendimos una buena técnica, beneficios, etc... pero practicarla me enseñó lo bonito y complejo del proceso..." (E2EM6P1)

Con respecto a las dificultades vivenciadas para alternar la práctica de la lactancia materna con las responsabilidades académicas, las entrevistadas respondieron que era una labor agotadora, para ellas resultaba difícil compatibilizar los periodos que exige el ejercicio a libre demanda de la lactancia para satisfacer las necesidades de ofrecer este tipo de alimentación de manera exclusiva a sus hijos con las responsabilidades académicas. Solo una de las entrevistadas, manifestó que sus compromisos académicos nunca

interfirieron con su lactancia, que era cosa de organizarse y que para esto la extracción manual de leche aprendida en clase fue la mejor estrategia.

"...la libre demanda a mí se me ha complicado, salgo para clase y le dejo leche, pero a veces no es suficiente y ahí lo más fácil es dar leche de fórmula..." (E1EM10P2)

"... la verdad empecé dando solo teta, me ordeñaba y guardaba, pero era un tiempo que tenía que sacar para eso, y como nadie podía ayudarme, le puse tetero y así tenía más espacio para los trabajos de la universidad..." (E2EM3P1)

"...lo más duro fue la extracción, mi mamá me dijo si vas para clases tienes que dejarle que comer, pero cuando mucho sacaba dos onzas y eso no era suficiente..." (E1EM8P2)

"...lo más difícil para mí ha sido cuando estoy acá y me cargo, el pensar que no puedo darle esa leche a mi hijo por cumplir las clases..." (E1EM7P2)

"... yo di lactancia materna exclusiva, pero es una rutina bien difícil, desde la madrugada empezaba a extraerme leche para dejarle los teteros, cuando llegaba a la casa, le daba teta y al mismo tiempo recolectaba leche para volver a dejarle, pero es desgastante..." (E2EM6P1)

"... Imagínese uno en la casa, se sienta a trabajar, se le cargan los senos, le da teta al bebé, me siento de nuevo, se cargan los senos voy y me saco la leche, el bebé despierta y toca atenderlo y hasta ahí llegaba el trabajo que estaba haciendo..." (E2EM2P1)

En relación con los apoyos recibidos para la práctica de la lactancia materna, las participantes aseguraron que este provenía principalmente de sus familias, sin embargo, refieren que algunos docentes hacían concesiones con ellas para que tuvieran más oportunidad de lactar, las informantes perciben el proceso de formación universitaria como una amenaza para su el cumplimiento de su rol de estudiante madre lactante, pues la institución no oferta oportunidades para armonizar las dos experiencias.

"... el apoyo de mi familia y de las docentes de la práctica fue fundamental para seguir adelante y tomar la experiencia como un impulso para continuar..." (E2EM5P1)

"... a mí por ejemplo la profesora de comunidad me dejaba llegar directamente al barrio y con eso me ganaba media hora más para darle teta a la bebé antes de salir ..." (E1EM6P1)

"... la universidad solo da dos opciones o cancelas el semestre para dedicarte a tu bebé, o miras como repartes el tiempo y rindes académicamente, míreme a mí repitiendo la materia del semestre pasado..." (E1EM4P1)

"...en la universidad no he encontrado que me digan: si mire usted tiene este beneficio para que cumpla con su lactancia, uno tiene que ver que hace..." (E2EM5P1)

Las entrevistadas negaron haber recibido apoyo institucional para cumplir con el derecho de lactancia de sus hijos, además piensan que la universidad debería implementar programas educativos para que las estudiantes madres conozcan técnicas que faciliten la práctica de la lactancia. Al indagar sobre de qué forma consideraban que la Institución podría apoyarlas, mencionaron entre otros horarios de lactancia en la jornada académica e idealmente la adecuación al interior de la universidad, de un espacio adecuado que les sirviera como mínimo para extraer y conservar la leche hasta el final de la jornada académica para continuar en casa con el suministro de la leche materna a sus hijos.

“...la universidad debería normatizar a favor de las estudiantes madres, concedernos un tiempo en la jornada para poder lactar a los bebés, algo como lo que hacen las empresas con las mujeres que están trabajando...” (E1EM10P2)

“...sonará loco, pero la única forma de ofrecer lactancia materna directa sería que pudiéramos tener a los bebés acá en la universidad y que a media jornada uno pudiera salir a lactarlos...” (E2EM6P1)

“...tener una guardería acá en la universidad, donde se puedan dejar los niños y que le avisen cuando el bebé necesite ser alimentado, así uno puede ir a darles su leche...” (E2EM5P1)

Implicaciones de la lactancia materna en el rendimiento académico

En esta categoría se encontró que la lactancia materna es percibida por las jóvenes madres como una sobrecarga, manifiestan que son muchos los compromisos académicos, los amplios horarios de clases y el cumplimiento de dobles jornadas, lo cual se traduce en más responsabilidades por cumplir, llevándolas a decidir entre cumplir con su rol de madre o continuar con las responsabilidades propias del proceso de formación profesional, algunas aseguran que la presión es tanta que optaron por dejar la lactancia materna y otras que ante la imposibilidad de armonizar los dos papeles de manera satisfactoria prefirieron suspender la universidad.

“...uno no rinde lo mismo, porque está cansado, las rutinas de lactancia son largas, cuando no está dando teta, hay que ordeñarse, además de los trabajos por hacer y de asistir a clase...” (E1EM2P1)

“...cumplir con el rol materno implica sacrificar el desempeño estudiantil, yo tuve que cancelar el semestre pasado...” (E2EM2P1)

“...es frustrante saber los beneficios de la lactancia y no poder brindársela a tu hijo para poder seguir estudiando...” (E3EM3P1)

“...en salud los compromisos son muchos, antes me iba mejor, a uno le toca escoger entre ser madre o ser mamá...” (E2EM7P2)

“...mi rendimiento académico antes era mucho mejor, cuidar

un bebe toma tiempo, está en uno no permitir que el nuevo rol influya tanto, que tenga hasta que irse de la universidad...” (E2EM6P1)

“...uno deja a su bebe chiquito para irse a la universidad y la verdad es que son tantos compromisos, que a uno le empieza a ir mal, ahí es cuando uno piensa muchas veces en retirarse...” (E1EM12P3)

DISCUSIÓN Y COMENTARIO

La lactancia materna es una práctica común y altamente costo efectiva que aporta a los niños los requerimientos nutricionales esenciales para el adecuado crecimiento y desarrollo, además de prevenir la aparición de enfermedades prevalentes de la infancia, responsables de un alto de muertes en esta población.¹⁷ Aun cuando esta práctica resulte casi instintiva y se tenga certeza de casi todas las mujeres son capaces de amamantar a sus hijos, es necesario que estas dispongan de un entorno de apoyo psicosocial que potencie los resultados esperados.¹⁸ No obstante a esta premisa es importante reconocer que existen aspectos que pueden interferir con el desarrollo exitoso de la lactancia dentro de los cuales se encuentran entre otros, la edad temprana, la falta de apoyo familiar y/o social, la necesidad de la mujer de reintegrarse prontamente a las actividades de la vida diaria.¹⁹

En el contexto estudiado se encontró que las estudiantes madres de la Facultad Ciencias de la Salud entrevistadas, basadas en sus conocimientos sobre los beneficios reportados en la literatura ejercieron la práctica de la lactancia materna con sus hijos, revelando además que la formación como profesional de la salud favoreció la comprensión del concepto de exclusividad de la práctica, motivándolas a la adopción de medidas que permitieron la prolongación del periodo de lactancia.²⁰ Aun cuando al momento de realizada la indagación ninguna había logrado alcanzar la recomendación dada por la OMS de proveer a sus hijos leche materna de forma exclusiva hasta los seis meses de vida y continuar la praxis hasta los dos años de edad de los niños.²¹ Resultados similares reportaron Forero, Rodríguez y Hernández al informar que la población estudiada tiene conocimientos claros sobre el discurso de los beneficios de la lactancia materna, pero que antes de los seis meses posparto, ya habían incluido en la alimentación de sus hijos líquidos como agua, jugos o leche de fórmula.²² De igual forma Nesbitt, Campbell, Jack, Robinson, Piehl y Bogdan, informaron que las madres estudiadas tomaron la decisión de amamantar a sus hijos antes del momento del parto, que dicha medida estuvo influenciada por las opiniones de su entorno social, sin embargo, su principal motivación para emprender la práctica se había basado en los beneficios para la salud de sus hijos.²³

Las entrevistadas informaron que las responsabilidades académicas propias de su proceso de formación, impidieron

el ejercicio de la lactancia materna a libre demanda y de manera continua, toda vez que las extensas e inflexibles jornadas académicas así como los diversos compromisos estudiantiles, les obligaban a permanecer en la universidad por amplios espacios de tiempo, que impidieron el suministro de leche materna con la frecuencia requerida para satisfacer las necesidades sus hijos. Así mismo Sousa²⁴ al estudiar la conciliación entre la lactancia materna y los estudios universitarios, establecieron que las madres entrevistadas habían afrontado durante su experiencia de lactancia materna desafíos, tales como la carga horaria excesiva y los horarios rígidos para el desarrollo de las actividades académicas.

En relación al rendimiento académico, las madres experimentaron que su desempeño entró en detrimento, aduciendo que el nuevo rol de madre lactante implicaba una carga adicional a sus vidas, caracterizada por una rutina itinerante, que sumada a la rigidez de los horarios académicos de sus programas de formación, impidieron el cumplimiento a cabalidad de los compromisos académicos, lo que generó bajas calificaciones, disminución de las habilidades prácticas e incluso estrés. En este escenario en particular la mayoría de las estudiantes madres implementaron acciones para proveer leche materna a sus hijos, prolongando de este modo el periodo de lactancia materna, a la vez que continuaban con sus actividades escolares; sin embargo, dentro del grupo estudiado se encontraron madres pertenecientes a los tres programas de la Facultad, que prefirieron aplazar su formación profesional, desertando de su programa académico para cumplir con las actividades propias de la maternidad.

La ambivalencia producida por el repentino cambio de la dinámica funcional familiar de las madres frente a su desempeño escolar y la percepción de deterioro, conlleva a replantear su actuar, enfrentando la decisión de elegir entre el desarrollo profesional o el rol como mujer lactante.²⁵ Al respecto Forero²² en sus hallazgos presenta que las madres más jóvenes optan más rápido por la decisión de instaurar la lactancia materna, sin embargo este grupo poblacional en comparación con el de madres mayores luego de un pequeño periodo de tiempo abandona la lactancia materna por varias razones, entre las cuales, se encuentra el regreso a las actividades escolares,² lo que es coincidente con lo reportado por Estupiñán quien informa que poder estudiar para las madres constituye la posibilidad de brindarle a su hijo un mejor futuro, continuar con su proyecto de vida y alcanzar una independencia económica.⁸

CONCLUSIONES

Las estudiantes madres de la Facultad Ciencias de la Salud reconocen que su práctica de la lactancia materna ha sido influenciada por su proceso de formación profesional, sin embargo, los compromisos académicos propios no han posibilitado el cumplimiento de la exclusividad de la misma,

la lactancia se percibe como una sobrecarga y amenaza el rendimiento académico y la permanencia de las estudiantes en los programas.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras no declaran conflicto de interés durante la realización de este manuscrito.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Popular del Cesar, por facilitar los recursos para el desarrollo de esta investigación, de igual forma a las directivas de la Facultad Ciencias de la Salud por el apoyo durante la realización del estudio.

REFERENCIAS

1. Dias MCA, Freire LMS, Franceschini SdCC. Recomendações para alimentação complementar de crianças menores de dois anos. *Rev Nutr.* 2010;23(3):475-86.
2. Amaral LIX, Sales SdS, Carvalho DPdSRP, Cruz GKP, Azevedo ICd, Ferreira Júnior MA. Factors that influence the interruption of exclusive breastfeeding in nursing mothers. *Rev Gaúcha Enferm.* 2015;36(spe):127-34.
3. Organización Mundial de la Salud. Pasos para una lactancia materna efectiva. Organización Mundial de la Salud; 2010.
4. Oliver-Roig A. Abandono de la lactancia materna: incidencia, factores de riesgo y estrategias de protección, promoción y apoyo a la lactancia [Tesis] [Doctoral]. España: Universidad de Alicante; 2012.
5. Aragón Núñez MT, Cubillas Rodríguez I, Torres Díaz Á. Maternidad en la adolescencia y lactancia. *Revista Enfermería Docente.* 2015;104:49-54.
6. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010. Bogotá: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2010. p. 325.
7. Burgos Bertín M, Osorio Pérez A, Quiñones Mancilla S. Experiencia de madres universitarias sobre el proceso de lactancia materna: un estudio fenomenológico [Tesis]. Chile: Universidad Austral de Chile; 2013.
8. Estupiñán Aponte MR, Vela Correa DR. Calidad de vida de madres adolescentes estudiantes universitarias. *Rev Colomb Psiquiat.* 2012;41(3):536-49.
9. Sánchez Sanabria M, Hernández Salas N, Vence Daza NM, Romero Daza A, Jácome Castilla J, Lozano Guerrero L. Responsabilidad social universitaria para el cuidado de la salud de los habitantes área urbana de Valledupar. Colombia: Ediciones UNICESAR; 2016.

10. Garcés G. Universitarias -madres y madres -universitarias: el conflicto de roles en la sociedad contemporánea. *Revista Portavoz Antropológico*. 2008.
11. Guevara M, Ascanio A. Factores que influyeron en las madres estudiantes de enfermería de la Universidad Popular del Cesar para el abandono precoz de la lactancia materna exclusiva. Valledupar; 2013.
12. Roman M. Factores Asociados al Abandono y la Deserción Escolar en América Latina: Una mirada de conjunto. *Revista Iberoamericana sobre Calidad, Eficacia y Cambio en Educación*. 2013;11(2):33-59.
13. Muñoz LA, Lorenzini Erdmann A. Metodología de la investigación fenomenológica en enfermería. In: Lenise do Prado M, de Lourdes de Souza M, Monticelli M, Cometto MC, Gómez PF, editors. *Investigación cualitativa en enfermería Metodología y didáctica*. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2013. p. 12-23.
14. Resolución No. 008430 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, (1993).
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica con seres humanos [Internet]. Asociación Médica Mundial; [citado 2014 5 de junio]; Recuperado en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
16. Ley 911 Por la cual se dictan disposiciones en materia de responsabilidad deontológica para el ejercicio de la profesión de Enfermería en Colombia; se establece el régimen disciplinario correspondiente y se dictan otras disposiciones. , *Diario Oficial* No. 45.693 (2004).
17. Urquiza Aréstegui R. Lactancia materna exclusiva: ¿siempre? *Rev peru ginecol obstet*. 2014;60(2):171-6.
18. Borre Ortiz YM, Cortina Navarro C, González Ruíz G. Lactancia materna exclusiva: ¿la conocen las madres realmente?. *Rev Cuid*. 2014;5(2):723-30.
19. Lozano Cabezas I, Iglesias Martínez MJ, Alonso-Sanz A. Conciliación estudiantil-familiar: un estudio cualitativo sobre las limitaciones que afectan a las madres universitarias. *Arbor*. 2016;192(780):a341.
20. Bautista-Hualpa YR, Díaz-Rivadeneira IR. Conocimientos y prácticas de lactancia materna en madres adolescentes que asisten al Centro de Salud de Bagua. *Rev enferm Herediana*. 2017;10(1):14-21.
21. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud. Lactancia materna [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2019 [cited 2019 2 de junio]; Available from: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/es/>.
22. Forero Y, Rodríguez SM, Isaacs MA, Hernández JA. La lactancia materna desde la perspectiva de madres adolescentes de Bogotá. *Biomédica*. 2013;33(4):554-63.
23. Nesbitt SA, Campbell KA, Jack SM, Robinson H, Piehl K, Bogdan JC. Canadian adolescent mothers' perceptions of influences on breastfeeding decisions: a qualitative descriptive study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:149.
24. Sousa Soares L, Rocha Bezerra MA, Coêlho e Silva D, Cardoso Rocha R, da Rocha SS, Sousa Tomaz RA. Experiencia de las madres en la conciliación entre la lactancia materna y los estudios universitarios. *Av Enferm*. 2017;35(3):284-92.
25. Cordeiro Oliveira A, Rodrigues Dias ÍK, Esmeraldo Figueredo F, Dimas de Oliveira J, Luna Callou Cruz RdSB, Araújo de Jesus Sampaio KJ. Breastfeeding exclusive breastfeeding: interruption of causes in mothers of teens perception. *J Nurs ufpe* 2016;10(4):1456-63.





Reporte de caso

Cerclaje laparoscópico transabdominal en el primer trimestre con nacimiento a término

Carlos Giovanni Castro MD^a
Cesar Augusto Rendón MD^b
Eduardo Naranjo MD^c
Diana Marcela Hoyos^d

Successful pregnancy outcome after first trimester laparoscopic transabdominal cerclage

^aCirugía Endoscópica Ginecológica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Clínica de la Mujer, Bogotá DC, Colombia.

^bCirugía Endoscópica Ginecológica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^cGinecología y Obstetricia. Clínica de la Mujer, Bogotá D.C., Colombia.

^dFacultad de Medicina. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El parto pretérmino es una de las principales causas de muerte neonatal y de hospitalización antenatal. La insuficiencia cervical constituye un factor de riesgo para dicha patología, el objetivo del artículo es describir un caso de insuficiencia cervical manejado con cerclaje transabdominal por vía laparoscópica. *Presentación del caso* Paciente de 37 años con antecedente de tabique uterino corregido por histeroscopia a quien en su primera gestación se le realizó cerclaje vaginal fallido por parto pretérmino a las 24 semanas de gestación con producto fallecido por prematuridad extrema. En el siguiente embarazo se le realizó un cerclaje transabdominal por vía laparoscópica, consiguiendo embarazo a término con recién nacido sano de 38 semanas de gestación y peso de 2840 gramos. Conclusiones: el cerclaje transabdominal por vía laparoscópica presenta tasas elevadas de éxito durante el embarazo, asociado a bajas complicaciones, menor pérdida sanguínea intraoperatoria y menor estancia hospitalaria constituyéndose como una técnica factible y segura en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cervical con algunas indicaciones tales como cerclaje vaginal previo fallido.

Palabras clave: cerclaje cervical, incompetencia del cuello uterino, laparoscopia, embarazo.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: julio 5 de 2018
Fecha aceptado: enero 26 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Carlos Giovanni Castro
giovanicastro@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.1014

ABSTRACT

Preterm birth is a major cause of neonatal mortality and antenatal hospitalization. Cervical insufficiency constitutes a risk factor for premature birth. This article aims to describe a case of cervical insufficiency managed with laparoscopic transabdominal cerclage. A case *is presented* in a 37-year-old patient with septate uterus corrected by hysteroscopic surgery and a failed transvaginal cerclage with a preterm stillbirth as a result of severe prematurity in her first pregnancy. A laparoscopic transabdominal cerclage was done during her next pregnancy resulting in a healthy, full-term (38 weeks) newborn who weighed 2840 grams. Conclusions: laparoscopic cerclage in pregnancy has a high success rate with minimum complications and reduced blood loss and hospital stay. It is a feasible and safe technique for patients with cervical insufficiency and is effective in specific circumstances such as previous failed vaginal cerclage.

Key words: cervical cerclage, cervical incompetence, laparoscopy, pregnancy.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es una de las principales causas de muerte neonatal y de hospitalización antenatal, con costos de atención de hasta 26 billones o 51.000 dólares prematuro por año según ha reportado el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.^{1,2} En Colombia aproximadamente el 8.8% de embarazos ocurren antes del término.¹⁻⁴ Los factores de riesgo relacionados con el parto pretérmino son: parto prematuro previo, cuello uterino de longitud corta, historial de ciertos tipos de cirugía de útero o del cuello uterino, periodo intergenésico corto, complicaciones del embarazo tales como embarazo múltiple, sangrado vaginal durante más de un trimestre del embarazo, infecciones durante el embarazo, factores asociados al estilo de vida como bajo peso antes del embarazo, tabaco u otras sustancias psicoactivas durante el embarazo, y otros factores como la edad menor de 17 años o mayor de 35 años, raza afroamericana y nivel socioeconómico bajo.^{1,5} Un factor de riesgo importante es la insuficiencia cervical; el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos define la insuficiencia cervical como “la inhabilidad del cérvix para retener el embarazo en el segundo trimestre en ausencia de contracciones uterinas”.⁶

El tratamiento de elección para el manejo de la insuficiencia cervical ha sido el cerclaje cervical, este ha sido aceptado internacionalmente como uno de los más importantes métodos para reducir el nacimiento prematuro⁷, este enfoque quirúrgico incluye el cerclaje cervical por vía transvaginal o transabdominal, siendo la vía transvaginal el manejo estándar de primera elección.⁶⁻⁸ Generalmente la vía transabdominal se reserva para pacientes quienes tengan indicación de cerclaje pero la vía transvaginal no se puede realizar por limitaciones técnicas o anatómicas o cuando hay una previa falla del cerclaje por vía transvaginal.^{6,7,8,9,10} La vía transabdominal puede realizarse por laparotomía o por laparoscopia dependiendo

principalmente de la disponibilidad de los equipos y de la experiencia del cirujano, sin embargo se sugiere el abordaje por laparoscopia como una mejor por tener algunas ventajas al ser una cirugía de mínima invasión tales como menor dolor, pronta recuperación y menor sangrado (**tabla 1**).⁶⁻¹⁰ El objetivo de este artículo es describir el caso de una paciente con diagnóstico de insuficiencia cervical con indicación de cerclaje por vía transabdominal realizado exitosamente por abordaje laparoscópico.

Tabla 1. Indicaciones del cerclaje cérvico-istmico transabdominal

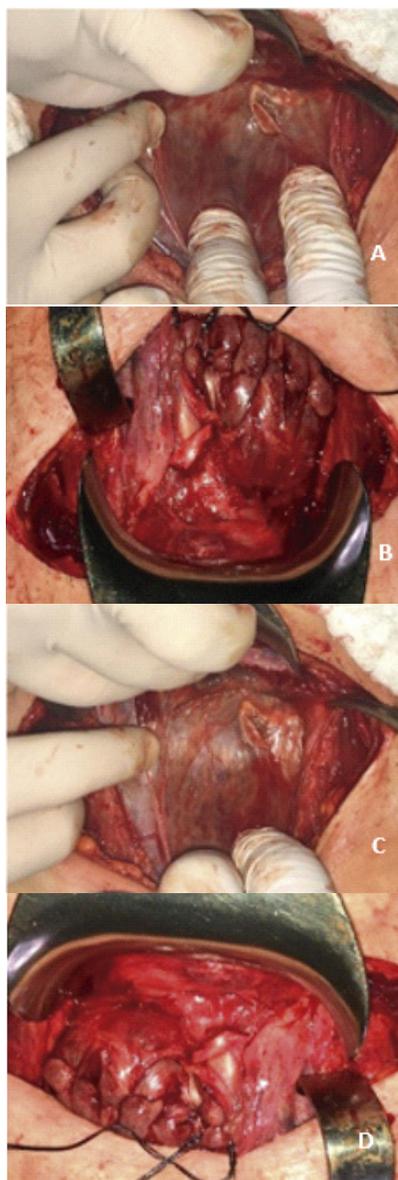
- Traquelectomía
- Fracaso de cerclaje por vía vaginal previo
- Cuello extremadamente corto
- Conización amplia y extensa
- Malformación uterina; útero doble

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de una paciente de 37 años de edad sin antecedentes familiares ni personales de interés y con diagnóstico de útero septado tipo V de acuerdo con la clasificación de la Asociación Americana de Fertilidad corregido por vía histeroscópica, con 2 embarazos posteriores: el primero finalizando en parto pretérmino indoloro a las 24 semanas vía cesárea por la edad gestacional con feto fallecido por prematuridad extrema y el segundo requiriendo cerclaje vaginal de emergencia en segundo trimestre sin éxito, terminando en aborto inevitable durante la semana 20 de gestación. En su tercera gestación consultó por primera vez con 9 semanas de edad gestacional con reporte ecográfico que evidenciaba saco gestacional con polo embrionario único vivo con CRL: 21 mm, FPP: 05 abril

2017, actividad cardíaca embrionaria presente 172 lpm, saco vitelino tónico turgente de 4.5 mm, corion frondoso normoinserito en cara posterior, y con hallazgo llamativo de cérvix corto de 23 mm.

Con estos hallazgos se confirma diagnóstico de insuficiencia cervical proponiendo cerclaje vía transabdominal por abordaje laparoscópico que la paciente acepta conociendo sus riesgos y posibles resultados. Se lleva a cabo entonces cerclaje transabdominal laparoscópico sin complicaciones consiguiendo prolongar el embarazo hasta semana 38 cuando se realiza cesárea segmentaria transperitoneal recién nacido de sexo masculino en presentación podálica, con peso al nacer de 2840 gr, talla 47 cm, APGAR 8-9-10, con sangrado de 300 cc, procedimiento sin complicaciones.



DESCRIPCIÓN TÉCNICA QUIRÚRGICA

La intervención se realizó bajo anestesia general previa ecografía intraoperatoria que verificó viabilidad fetal. El trocar principal se colocó con técnica abierta con instalación de 2 trócares adicionales de 5 mm en fosas ilíacas derecha e izquierda y otro también de 5 mm en flanco izquierdo. La paciente se colocó en posición de Trendelenburg con presión intrabdominal de CO₂ de 12 mm de Hg. Posteriormente se procedió a incidir el repliegue vesicouterino sobre el nivel de la cicatriz de la cesárea anterior descendiendo de manera roma y cortante la vejiga, se identifica entonces de manera bilateral la llegada de la arteria uterina al istmo uterino y colocando sutura tipo cérvix set alrededor del istmo uterino por dentro de las arterias uterinas con nudo intracorpóreo anterior sobre la cara anterior (**figura 1**).

La intervención se llevó a cabo sin complicaciones intra ni posoperatorias con tiempo quirúrgico de 100 minutos y sangrado de 20 cc. No presentó amenaza de aborto en el posoperatorio.

Se deja hospitalizada por 24 horas con control ecográfico que no evidencia desprendimientos del corion, confirma vitalidad embrionaria y además muestra la sutura colocada en adecuada posición alrededor del cérvix a nivel del istmo uterino. Se da manejo ambulatorio con progesterona micronizada y controles rutinarios hasta la semana 38 de edad gestacional cuando se realiza cesárea programada bajo anestesia regional obteniendo recién nacido con adecuada adaptación neonatal dando de alta al binomio madre/hijo a las 24 horas en buenas condiciones de salud.

DISCUSIÓN

La vía transvaginal para el manejo de la insuficiencia cervical es el abordaje de primera elección, sin embargo, cuando existe dificultad de la técnica o fallo previo el abordaje transabdominal es una alternativa válida dado que está relacionado con buen resultado perinatal.^{11,12,13,14}

Lamentablemente la evidencia es limitada y no hay estudios aleatorizados comparando la efectividad del cerclaje transabdominal con el manejo expectante o cerclaje transvaginal, por lo cual se ha quedado limitado a series de casos y revisiones sistemáticas de estudios no aleatorizados.^{6,8,13,15}

Algunas primeras series publicadas con la técnica transabdominal por laparotomía realizada por Benson y Durfee, mostraron buenos resultados perinatales con tasas de supervivencia fetal del 90%.¹⁶ Adicionalmente en un estudio de Davis y Berghella tipo cohorte retrospectivo, tenía como objetivo comparar la incidencia de parto pretérmino después de cerclaje vaginal fallido en pacientes quienes se les realizó un nuevo cerclaje vaginal y un cerclaje abdominal, el cerclaje fallido se definió como parto

pretérmino antes de las 33 semanas y el resultado primario fue parto antes de las 35 semanas, fueron analizadas 64 pacientes, 40 pacientes con técnica transabdominal y 24 con técnica transvaginal.¹⁷ El parto antes de las 35 semanas fue menos común en el grupo de cerclaje transabdominal que el transvaginal (18% vs 42%, P: 0.04), el promedio de edad gestacional en el grupo transabdominal fue de 36.3 semanas y en el grupo transvaginal fue de 32.6 semanas ($p=0.03$), la ruptura de membranas fue menos frecuente en el cerclaje transabdominal que en el grupo de cerclaje transvaginal (8% vs 29%, $p=0.03$) por lo que concluyen que el cerclaje transabdominal se relaciona con menos tasa de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas.¹⁷

Diferentes sociedades como el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y el Royal College de Ginecología dejan el cerclaje transabdominal reservado bajo las indicaciones clínicas previas mencionadas y como una medida de rescate según recomendación de expertos (recomendación D) dado que el procedimiento puede estar asociado con incremento de la morbilidad materna, sin embargo definir una vía de abordaje ya sea por laparotomía o laparoscopia depende de la experiencia del clínico o decisión de la paciente dado que aparentemente no existe una técnica superior una de otra.^{6,8}

El cerclaje por vía transabdominal puede abordarse por laparotomía o por laparoscopia demostrando éste último algunas ventajas con respecto a la cirugía abierta por tratarse de una técnica quirúrgica de mínima invasión especialmente menor dolor, pronta recuperación y menor sangrado (tabla 1).^{9,13}

Autores como Ades y col. en un estudio tipo cohorte prospectivo de 7 años de seguimiento sometieron a 69 pacientes para cerclaje abdominal, con edad gestacional de 12 semanas, entre ellos 51 pacientes para el grupo de cerclaje por vía laparoscópica y 18 para el grupo de laparotomía. La tasa de supervivencia fetal fue de 98% y 100% respectivamente, el promedio de la edad gestacional fue de 37 semanas, no se encontraron pérdidas gestacionales perioperatorias, dentro del grupo de laparoscopia no se realizó ninguna conversión a laparotomía, no se encontraron diferencias ni resultados significativos entre los grupos de laparotomía y laparoscopia y concluyeron que ambas técnicas tiene una alta tasa de supervivencia fetal, la vía laparoscópica puede ser efectiva y segura, y no muestran complicaciones graves a largo plazo.¹²

Existe gran controversia acerca del manejo profiláctico del cerclaje transabdominal en etapa pregestacional, algunos estudios consideran que puede ser un procedimiento seguro y efectivo, con buenos resultados perinatales, autores como Burger y Einarsson en un estudio tipo cohorte multicéntrico tenían como objetivo evaluar la efectividad del cerclaje transabdominal laparoscópico en la prevención de parto pretérmino recurrente.^{18,19} En un grupo de 66 pacientes que fueron sometidas a este procedimiento mostraron tasas de 90% de supervivencia, concluyeron que esta vía de abordaje

muestra resultados perinatales favorables en pacientes con pobre historia obstétrica.¹⁸

Como planteamos anteriormente el cerclaje transabdominal tiene altas tasas de supervivencia neonatal y planteamos una hipótesis de que la vía transabdominal tenga mejor efectividad que la vía transvaginal debido a la ubicación anatomía del cerclaje gracias a que la corrección quirúrgica soporta o ejerce un efecto mecánico sobre el crecimiento uterino lo cual se traduce en que no ocurra un borramiento ni dilatación del cérvix. Las fallas del cerclaje vaginal pueden deberse a varios factores como lo son los cambios intrínsecos a nivel del cérvix durante el embarazo y los mecanismos fisiopatológicos de la alteración del colágeno.²⁰ Por otra parte la composición normal del cérvix en su mayoría es por tejido colágeno con poco componente muscular lo cual no daría un soporte adecuado como lo haría la vía transabdominal ya que se ejerce un mejor soporte directamente sobre las fibras musculares en el cuerpo uterino (figura 2).²¹

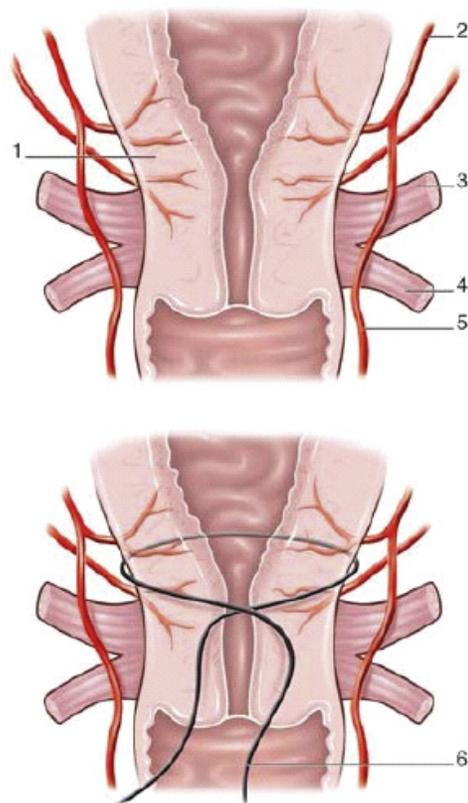


Figura 2. Ubicación anatómica del cerclaje cervicocervical según Benson:

1. Espacio avascular
2. Rama ascendente de la arteria uterina
3. Ligamento cardinal
4. Ligamento uterosacro
5. Rama descendente de la arteria uterina
6. Bandoleta de cerclaje (21).

Nótese la ubicación anatómica del cerclaje sobre la porción muscular y el efecto mecánico que puede ejercer justo por encima de las estructuras ligamentarias del útero.
Fuente: autor

CONCLUSIONES

La prematuridad asociado al parto pretérmino sigue siendo una enfermedad con una prevalencia alta que genera gran impacto a la madre gestante y altos costos al sistema de salud para la atención integral del prematuro. Dentro de sus causas, la insuficiencia cervical es una patología de difícil manejo especialmente en casos donde ya ha presentado fallo de un cerclaje por vía vaginal. Se propone como una alternativa de rescate el cerclaje por vía transabdominal y con abordaje por laparoscopia por presentar tasas elevadas de éxito durante el embarazo hasta 85% con baja tasa de complicaciones y cuando se realiza de manera profiláctica hasta 90% con tasas de supervivencia neonatal que superan 95%, igualmente con pocas complicaciones, menor pérdida sanguínea intraoperatoria y menor estancia hospitalaria.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

El proyecto no recibió financiación de ninguna fuente.

REFERENCIAS

- Practice Bulletin No. 159 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.*2016; 127(1):190-1, doi:10.1097/AOG.0000000000001260.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.*2008; 371(9606):75-84, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.*2012; 379(9832):2162-72, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- OMS | Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros [Internet]. WHO. [Visitado el 24 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/es/
- Koullali B, Oudijk MA, Nijman T a. J, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.*2016; 21(2):80-8, doi:10.1016/j.siny.2016.01.005.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.*2014; 123(2 Pt 1):372-9, doi:10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
- Brown R, Gagnon R, Delisle M-F, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2013; 35(12):1115-27.
- Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.*2017; 72(4):235-41.
- Shiber L-D, Lang T, Pasic R. First Trimester Laparoscopic Cerclage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(5):715-6, doi:10.1016/j.jmig.2015.03.007.
- Besio R M, Besio H C. CERCLAJE CÉRVICO-ÍSTMICO TRANSABDOMINAL: SERIE CLÍNICA. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004; 69(2):126-31.
- Ades A, May J, Cade TJ, Umstad MP. Laparoscopic transabdominal cervical cerclage: a 6-year experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*2014; 54(2):117-20, doi:10.1111/ajo.12156.
- Ades A, Dobromilsky KC, Cheung KT, Umstad MP. Transabdominal Cervical Cerclage: Laparoscopy Versus Laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.*2015; 22(6):968-73, doi:10.1016/j.jmig.2015.04.019.
- Burger NB, Brölmann H a. M, Einarsson JI, Langebrette A, Huirne J a. F. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.*2011; 18(6):696-704, doi:10.1016/j.jmig.2011.07.009.
- Ghomi A, Rodgers B. Laparoscopic abdominal cerclage during pregnancy: A case report and a review of the described operative techniques. *J Minim Invasive Gynecol.*2006; 13(4):337-41, doi:10.1016/j.jmig.2006.04.002.
- Bolla D, Raio L, Imboden S, Mueller MD. Laparoscopic Cerclage as a Treatment Option for Cervical Insufficiency. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*2015; 75(8):833-8, doi:10.1055/s-0035-1557762.
- Benson RC, Durfee RB. TRANSABDOMINAL CERVICO UTERINE CERCLAGE DURING PREGNANCY FOR THE TREATMENT OF CERVICAL INCOMPETENCY. *Obstet Gynecol.*1965; 25:145-55.
- Davis G, Berghella V, Talucci M, Wapner RJ. Patients with a prior failed transvaginal cerclage: a comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol.*2000; 183(4):836-9, doi: 10.1067/mob.2000.108837
- Burger NB, Einarsson JI, Brölmann HAM, Vree FEM, McElrath TE, Huirne JAF. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol.*2012; 207(4):273.e1-12, doi:10.1155/2014/519826.
- Huang X, Ma N, Li T-C, Guo Y, Song D, Zhao Y, et al. Simplified laparoscopic cervical cerclage after failure of vaginal suture: technique and results of a consecutive series of 100 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201:146-50.
- Resnik, R, Robert, C, Lams, J, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 7 ed. Elsevier; 2013.
- Fuchs F, Deffieux X, Senat M-V, Gervaise A, Faivre E, Frydman R, et al. Techniques chirurgicales de cerclage du col utérin EMC. Elsevier; 2000. p. 7. doi: 10.1016/S0000-0000(10)52958-9.



Reporte de caso

Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales

A patient with behavioral alterations due to pernicious anemia

Carlos Fernando Gómez MD^a
Camilo Uhia MD^a
Francisco González MD^b
Jorge Russi MD^c
Oscar Sáenz MD^d

^aMedicina Interna, Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara. Bogotá DC, Colombia.

^bFarmacología, Bioeticista Hospital Santa Clara; Universidad El Bosque. Bogotá DC, Colombia.

^cMedicina Interna, Neumólogo Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara. Coordinador Servicio de Urgencias. Bogotá DC, Colombia.

^dMedicina Interna. Epidemiólogo Universidad San Martín. Hospital Santa Clara, Universidad El Bosque. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

La anemia perniciosa es una patología hematológica caracterizada por anemia con volumen corpuscular medio alto, secundaria a la incapacidad del organismo para absorber la vitamina B12 por deficiencia de factor intrínseco. Se puede deber a la destrucción de las células parietales o la presencia de anticuerpos contra este factor, disminuyendo los valores séricos de cianocobalamina y alterando la síntesis de ADN y ARN. Dado que compromete las 3 líneas celulares, pueden tener variedad de síntomas clínicos. Las principales manifestaciones se dan en los sistemas nervioso central, periférico y gastrointestinal. El diagnóstico se basa en el hallazgo de cifras bajas cianocobalamina, anormalidades de la mucosa gástrica por atrofia, la cual debe confirmarse con biopsia. Se describe el caso de una paciente de 68 años de edad con cambios de comportamiento en sus funciones cognitivas, hemograma con evidencia de pancitopenia con anemia, volumen corpuscular medio elevado, así como niveles bajos de vitamina B12 y una endoscopia que mostraba gastritis eritematosa crónica atrófica. Se inicia suplencia con vitamina B12 con posterior recuperación completa de sus funciones cognitivas y cambios comportamentales.

Palabras clave: anemia perniciosa, vitamina B12, macrocitosis, factor intrínseco.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: noviembre 28 de 2018
Fecha aceptado: julio 19 de 2019

Autor para correspondencia.
Dr. Carlos Fernando Gómez
carlosfernandogomezc@gmail.com

DOI
10.31260/ReperMedCir.v29.n1.2020.219

ABSTRACT

Pernicious anemia is a hematologic condition characterized by anemia with an increased mean corpuscular volume, secondary to impaired vitamin B12 absorption due to lack of intrinsic factor. It may be associated with the destruction of parietal gastric cells or the presence of anti-intrinsic factor antibodies which generates decreased serum levels of cyanocobalamin and impair DNA and RNA synthesis. Given it involves the three cell lines it may have a varied symptomatology. Main manifestations are seen in the central and peripheral nervous system and gastrointestinal system. Diagnosis is based on finding low cyanocobalamin serum levels, associated with gastric mucosa anomalies due to atrophic gastritis, which must be confirmed by a biopsy. A case is described in a 68 year old female patient with behavioral alterations and cognitive impairment. Hemogram showed pancytopenia and anemia, increased mean corpuscular volume, as well as decreased serum vitamin B12 level and an endoscopy evidenced chronic erythematous atrophic gastritis. She received vitamin B12 therapy with full cognitive recovery and reversal of behavioral alterations.

Key words: pernicious anemia, vitamin B12, macrocytosis, intrinsic factor

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La denominada anemia perniciosa es un trastorno hematológico caracterizado por anemia con volumen corpuscular medio alto, secundario a la incapacidad del cuerpo de absorber vitamina B 12 por la deficiencia de factor intrínseco, causado por la destrucción de las células parietales de la mucosa gástrica o por anticuerpos que bloquean el factor intrínseco.¹ Las manifestaciones clínicas son amplias pero se limitan al compromiso de la médula ósea, sistema nervioso y síntomas gastrointestinales.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 68 años de edad quien consultó por cuadro clínico de cerca de ocho meses de evolución consistente en cambios del comportamiento dado por agresividad, taquialia y agitación psicomotora, asociadas con deterioro progresivo de funciones cognitivas. Al momento de la consulta cursaba con depresión e ideas suicidas. Indica tiempo de evolución similar de astenia, adinamia y palidez mucocutánea. Paciente sin antecedentes de importancia ni hallazgos anormales al examen físico. Se interconsultó al servicio de psiquiatría quienes realizaron prueba minimental con resultado 8/30, pero dado el tiempo de evolución se decidió iniciar estudios de cuadro demencial y hospitalizar por alto riesgo de suicidio. Se tomaron paraclínicos los cuales evidenciaron pancitopenia, volumen corpuscular medio sobre el límite superior normal 108.4 fL. La función renal, el perfil y el TAC simple de cráneo sin anormalidades. En este momento se planteó el diagnóstico de anemia megaloblástica y posible anemia perniciosa. Se solicitaron niveles de vitamina B 12 y se

practicó endoscopia de vías digestivas altas que mostró gastritis eritematosa crónica atrófica; se tomaron biopsias para estudio por patología que confirmaron una gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal focal, *Helicobacter pylori* negativo. Los niveles de vitamina B12 son de 105.1 VR (240 – 900). Así se estableció el diagnóstico de anemia perniciosa y se inició suplencia con vitamina B12 con mejoría de la sintomatología.

EPIDEMIOLOGIA

La macrocitosis ocurre hasta en 3% de la población mundial, pero la debida a deficiencia de vitamina B12 se ha determinado en promedio en 20% de los pacientes, encontrándose en algunas regiones hasta 60%, con un aumento de su frecuencia en mayores de 60 años.² Es más común en mujeres con una relación 2:1³ y se observa una asociación de la anemia perniciosa con otras patologías autoinmunes como la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La base de la fisiopatología de la anemia perniciosa es la disminución del factor intrínseco que permite a nivel del íleon terminal la absorción de la vitamina B12 también llamada cianocobalamina,¹ al facilitar la interiorización en las células íleales y unirse con receptores de factor intrínseco.^{4,5} Es así como existen 2 mecanismos por los que la absorción de la vitamina B12 se ve afectada. Primero hay una destrucción de las células parietales productoras del factor disminuyendo la concentración y por ende su

efecto. O existen anticuerpos contra el factor intrínseco bloqueando la unión de este con su receptor, alterando la interiorización de la cianocobalamina dentro de las células del ileon terminal.⁴ La consecuencia de esto es la disminución de los niveles séricos de cianocobalamina, alterándose la síntesis de DNA y RNA ya que es un cofactor en la síntesis de los ácidos nucleicos. Las células durante el ciclo celular no son capaces de pasar de la fase S a la fase M, perpetuando la síntesis de proteínas del citoplasma causando así la macrocitosis, lo cual se traduce en una disociación núcleo-citoplasmática y una alteración de la cantidad celular de los órganos comprometidos.⁶ El mayor efecto de esto se ven en los sistemas que tienen alta tasa mitótica como la piel, la médula ósea y el tracto gastrointestinal.⁷

En relación con la destrucción de las células parietales gástricas se ha dilucidado que es secundaria al componente autoinmune, se han detectado anticuerpos contra la bomba H/K ATPasa⁸ de las células gástricas, generando destrucción de estas y atrofia de la mucosa gástrica. Por otra parte se ha evidenciado que la infección crónica por *Helicobacter pylori* y su relación con atrofia gástrica también tiene un papel importante en la patogenia de la anemia perniciosa.⁹ Este componente autoinmune es dependiente de linfocitos T y B debido a una activación aberrante de estos induciendo la producción de anticuerpos. Se ha logrado determinar que hay una relación entre el HLA DR y HLA DQ,¹⁰ y esta activación anómala de los linfocitos T que a su vez se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, la diabetes mellitus tipo 1 y el vitíligo.

Por otra parte la pérdida de mucosa gástrica por patologías gastrointestinales que han requerido manejo quirúrgico como una gastrectomía total o la resección del íleon, son causantes de esta patología y son pacientes que requieren la suplencia de la vitamina de por vida. Por último, patologías que causan malabsorción como la insuficiencia pancreática crónica o el sobrecrecimiento bacteriano pueden ser desencadenantes.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la anemia perniciosa están en relación con los órganos que tienen células con alta tasa de mitosis. Es así como uno de los más importantes es la médula ósea. La alteración en la síntesis de DNA y de RNA y la disminución del número celular se va a caracterizar por compromiso de las 3 líneas celulares (anemia - leucopenia - trombocitopenia), causando síntomas de cada déficit celular como es astenia, adinamia, palidez mucocutánea, palpitations, dolor torácico en pacientes con anormalidades coronarias y petequias.⁴ Es característico en algunos casos el tinte icterico debido a una hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta por hematopoyesis ineficaz, que se traduce en una hemólisis intramedular. En los eritrocitos es característica la macrocitosis y en los neutrófilos la hipersegmentación en el frotis de sangre periférica por la

disociación núcleo-citoplasmática que se explicó antes¹¹ (figura 1). A nivel gastrointestinal puede cursar con dolor abdominal indicativo de dispepsia y por la alteración del epitelio gastrointestinal es importante el compromiso a nivel de la lengua produciendo glositis.^{2,12} En ocasiones los pacientes pueden desarrollar malabsorción secundaria al compromiso de las vellosidades intestinales.

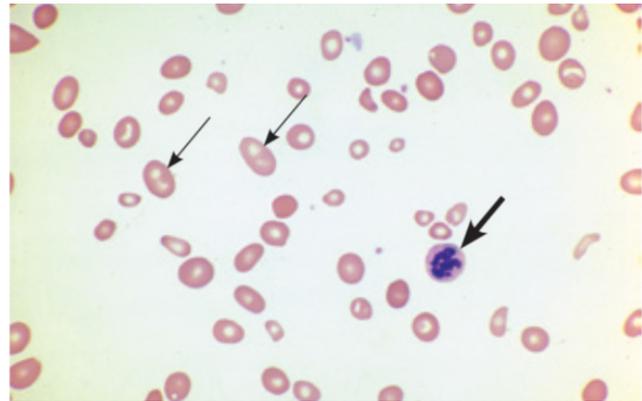


Figura 1. Se pueden observar los macro-ovocitos y los neutrófilos con núcleo hipersegmentados característico de la deficiencia de cianocobalamina.
(Tomado de Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8)

Otro de los órganos comprometidos es el sistema nervioso tanto central dado por deterioro cognoscitivo, comportamental y en ocasiones episodios psicóticos, como periférico por el compromiso de los cordones laterales de la médula espinal y del cerebelo, ocasionando ataxia y alteraciones de la sensibilidad superficial. Estas anormalidades están mediadas por la alteración de la mielinización ocasionando la muerte neuronal.⁶

Como la anemia perniciosa tiene relación con otras enfermedades autoinmunes el paciente puede cursar con sintomatología de dichas patologías como hipotiroidismo y diabetes mellitus.¹⁰

ENFOQUE DE LA MACROCITOSIS

Dentro del estudio de la macrocitosis existen causas megaloblásticas y no megaloblásticas,^{13,14} las cuales se describen en la **tabla 1**. Para diferenciar estos dos tipos solo es necesario un frotis de sangre periférica, el cual mostrará neutrófilos hipersegmentados y eritrocitos macrocíticos ovalados en megaloblastosis y estarán ausentes en la no megaloblástica, todo esto acompañado de un recuento de reticulocitos que indicará si nos enfrentamos a una anemia regenerativa o arregenerativa. Se considera necesario dentro del estudio de la macrocitosis con anemia arregenerativa la toma de niveles de vitamina B12 junto valores de homocisteina y ácido metilmalónico, ya que según el resultado podremos enfocar de mejor manera la patología del paciente.^{14,15} En caso de que los niveles de vitamina B12 no sean anormales al combinarlos

Tabla 1. Causas de macrocitosis con y sin megaloblastosis

Macrocitosis megaloblástica (déficit de folato o de vitamina B12):
1. Atrofia gástrica
2. Síndrome de malabsorción
3. Tratamiento antiretroviral
4. Anticonvulsivantes
Macrocitosis no megaloblástica:
1. Abuso de alcohol
2. Mielodisplasias
3. Hipotiroidismo
4. Hepatopatías
5. Hemólisis
6. Esplenectomía
7. EPOC

Adaptado de Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8.

con los de homocisteína y ácido metilmalónico, aumenta la probabilidad diagnóstica; si los niveles de AMM y homocisteína están altos la megaloblastosis es secundaria a déficit de vitamina B12, cuando son normales la causa es una deficiencia de ácido fólico y se considerará además el estudio de la médula ósea ya que podríamos estar frente a un trastorno mielodisplásico (**figura 2**).

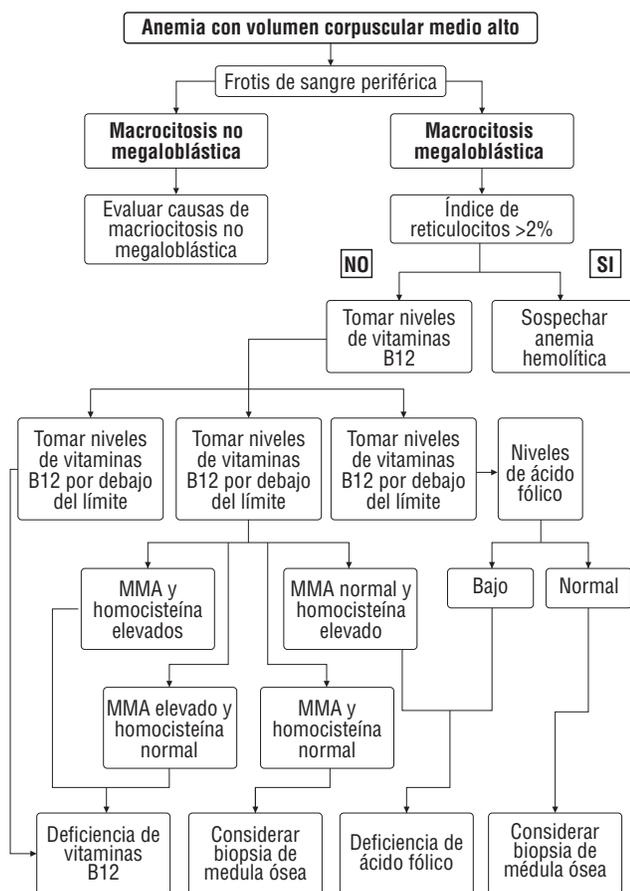


Figura 2. Enfoque diagnóstico de la macrocitosis. Joyce kaferle MD, Cheryl e. Strzoda MD. Evaluation of Macrocytosis. Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA PERNICIOSOSA

Para el diagnóstico de anemia perniciosa se debe documentar el nivel sérico bajo de cianocobalamina asociado con anomalías de la mucosa gástrica determinada por atrofia, la cual debe confirmarse con biopsia (**figura 3**). Serológicamente también es posible determinar la atrofia por medio de la medición de niveles de pepsinógeno y gastrina.¹⁶ Hace algún tiempo se consideraba que la deficiencia del factor intrínseco podía establecerse por medio de la prueba de Schilling, pero se ha demostrado que es obsoleta.¹⁷ Dentro del arsenal diagnóstico contamos también con la identificación de los anticuerpos contra el factor intrínseco y contra células parietales por medio de ELISA, cuya sensibilidad para los primeros es 81% y especificidad 90%, y para los segundos sensibilidad 37% y especificidad 100%.¹⁸

Es importante detectar la infección por *H. pylori* ya que hay 2 vías para explicar la malabsorción de vitamina B12, la primera es la atrofia gástrica con destrucción de las células parietales secundaria a inflamación crónica de la mucosa y la segunda es la presencia del microorganismo que interfiere con la absorción de cianocobalamina de manera directa.¹⁹

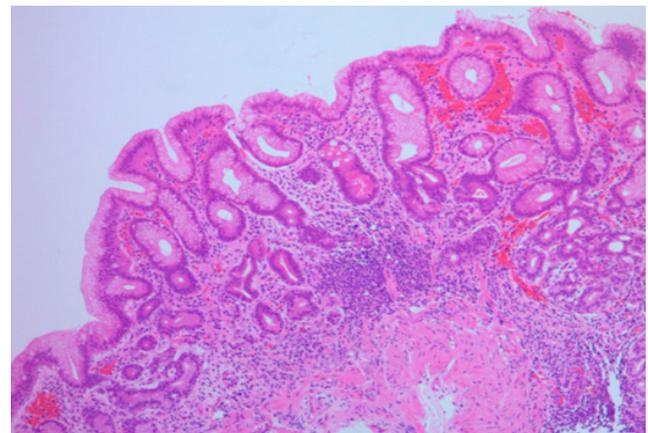


Figura 3. Tinción con hematoxilina eosina de mucosa gástrica donde se observa gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

TRATAMIENTO

Está dirigido a recuperar los niveles de vitamina B12 y mantener normales los de hierro sérico de ácido fólico. La mejor forma de lograrlo es con la aplicación diaria de 1 mg de vitamina B12 intramuscular por 7 días, seguida de 1 dosis cada semana por 1 mes para llenar los depósitos y después 1 dosis mensual de por vida para mantener los niveles.²⁰ No se recomienda el tratamiento solo con ácido fólico, ya que podemos enmascarar las anomalías hematológicas pero no los daños neurológicos. Se prefiere el tratamiento parenteral sobre el enteral debido a la misma fisiopatología de la enfermedad.

La evolución se controlará mediante monitorización con cuadros hemáticos, valores de ácido fólico, ferritina y hierro cada 3 a 6 meses. Es importante recordar que la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa es del 0.1% al 0.5% al año,¹ motivo por el cual hay que establecer vigilancia endoscópica cada 5 años si existe hiperplasia de la mucosa gástrica y cada 2 a 4 años si el paciente ya tiene atrofia.¹

CONCLUSIÓN

La anemia perniciosa es una patología importante que abarca una amplia variedad de síntomas y compromiso de distintos órganos, en especial a nivel del sistema nervioso, en donde algunos pacientes pueden cursar con alteraciones cognoscitivas y de la percepción. Es así como el estudio debe ser completo para llegar a un diagnóstico correcto. Aunque el tratamiento es sencillo, hay que estar atentos a las complicaciones en especial el cáncer gástrico y las secuelas neurológicas.

REFERENCIAS

- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15(41):5121-8.
- Contreras ERJ, Vallejo R, Zúñiga L. Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico. *Rev Col Gastroenterol*. 2008;23(1):83-8.
- Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ*. 1997;314 (7078):430-3.
- van Driel IR, Tu E, Gleeson PA. Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases (Fifth Edition)*. Boston: Academic Press; 1998. p. 619-31.
- Feldman M, Lee EL. Gastritis and other gastropathies. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 810-27
- Romero J SC, Sánchez C, Acosta L. Anemia Megaloblastica: Revisión bibliográfica. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2008;177:17-21.
- Mtvarelidze ZG, Kvezereli-Kopadze AN, Kvezereli-Kopadze MA. [Megaloblastic-vitamin B12 deficiency anemia in childhood]. *Georgian Med News*. 2009;170:57-60.
- D'Elcios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):316-23.
- Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+ --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198(8):1147-56.
- Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS genet*. 2008;4(4):e1000024.
- Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999;15(3):159-74.
- Tosetti C, Stanghellini V, Tucci A, Poli L, Salvioli B, Biasco G, et al. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with nonautoimmune fundic atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(2):252-7.
- Seppä K, Heinilä K, Sillanaukee P, Saarni M. Evaluation of macrocytosis by general practitioners. *J Stud Alcohol*. 1996;57(1):97-100.
- Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009;79(3):203-8.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96(3):239-46.
- Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):885-91.
- Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(6):518-24. doi: 10.1007/s11894-011-0225-5
- Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):2071-9. doi: 10.1038/ajg.2009.231
- Carmel R, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and food-cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994;39(2):309-14.
- Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(2):144-50.



Reporte de caso

Endofuga tipo IB, complicación tardía de prótesis endovascular

Type IB endoleak: a late complication of endovascular prosthetic repair

María del Pilar Cristancho MD^a
Diana Paola Cardona MD^{a*}
Germán A. Téllez MD, Ph^b

^aMédica Internado Rotatorio II en E.S.E. Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Armenia Colombia.

^bGrupo de Inmunología Molecular, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: describir las endofugas como complicación tardía de las prótesis por reparación endovascular de aneurisma de aorta abdominal, a través del reporte de caso presentado en el Hospital Universitario del Quindío San Juan de Dios Colombia. **Diseño del estudio:** reporte de caso. **Presentación:** hombre de 77 años, con antecedente de implante de endoprótesis en la aorta abdominal infrarrenal y en las arterias ilíacas derecha e izquierda. Siete años después ingresó al servicio de urgencias por hipotensión, diaforesis y dolor abdominal de inicio súbito. Se realizó intervención quirúrgica de urgencia evidenciando ruptura de aneurisma y endofuga tipo IB a nivel de la endoprótesis de aorta abdominal. **Conclusión:** la reparación endovascular, técnica de gran importancia para el manejo del aneurisma de aorta abdominal (AAA), tiene el riesgo de complicación por exclusión incompleta de flujo sanguíneo al saco aneurismático, con tasas de reintervención por complicación de 30% y conversión a manejo quirúrgico de 5%, aumentando la mortalidad.

Palabras clave: aneurisma; aorta; endofuga; stents.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: noviembre 27 de 2018

Fecha aceptado: septiembre 20 de 2019

Autor para correspondencia.

Dra. María del Pilar Cristancho

maria.cristancho@ucccampus.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.485

ABSTRACT

Objective: to describe endoleaks as a late complication of endovascular prosthetic repair (EVAR) of abdominal aorta aneurysm (AAA), through a case report presented at Hospital Universitario del Quindío San Juan de Dios Colombia. *Study Design:* case report. *Case presentation:* a 77-year-old man with past medical history of undergoing an EVAR of the left and right common iliac arteries for infra-renal AAA. Seven years later he was admitted to the emergency department with a sudden episode of hypotension, diaphoresis and abdominal pain. He underwent an emergency surgical intervention evidencing an AAA sac rupture secondary to a type IB peri-prosthetic endoleak. *Conclusion:* EVAR, a very important procedure for the management of AAA has the disadvantage of post-procedural complications due to failure to completely exclude blood flow perfusing the aneurysm sac, requiring a re-intervention in 30% and the need for open surgery in 5% associated with increased mortality rates.

Key words: aneurysm; aorta; endoleak; stents.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El aneurisma de la aorta abdominal (AAA) se define como la dilatación mayor de 3 cm de este vaso.^{1,2} Tiene una frecuencia de presentación de 2 a 4% en la población > 50 años y 8% en mayores de 60 años, con una edad promedio de diagnóstico de 65 a 70 años, de predominio en hombres.¹ Su presentación suele ser asintomática, aunque puede encontrarse a la exploración una masa pulsátil, no dolorosa, cuyo diagnóstico la mayoría de las veces es incidental. La mayor complicación es la ruptura con una mortalidad entre 50 y 80%, respecto al manejo del aneurisma no complicado que es de 2%.^{3,4}

El tratamiento de la AAA se indica cuando su diámetro es mayor de 5 cm por el riesgo de ruptura que es de 5 a 10%, mientras baja a 1% cuando es menor de 4 cm.⁵ El tratamiento puede ser el quirúrgico convencional o el endovascular, el cual surgió como alternativa para pacientes de alto riesgo quirúrgico.^{5,6} En 1991 Parodi mostró el éxito de la corrección del AAA infrarrenal por vía femoral, mediante el implante de una prótesis que se fija en una sección sana de la aorta, hasta las ilíacas excluyendo así el flujo sanguíneo arterial del saco aneurismático. El manejo endovascular en la actualidad es la técnica más recomendable, en especial en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, debido a su menor invasividad, poca pérdida sanguínea, baja estancia hospitalaria y disminución de la mortalidad posoperatoria.⁵⁻⁷

Para la elección del tratamiento endovascular se deben cumplir cuatro condiciones: paciente hemodinámicamente estable, anatomía favorable para la reparación endovascular, disponibilidad de endoprótesis y cirujano experimentado.⁸

La reparación endovascular presenta complicaciones que requieren control y seguimiento clínico y ecográfico/tomográfico periódico para evaluar la funcionalidad de la endoprótesis y el éxito del tratamiento endovascular (despresurización y disminución del diámetro del saco

aneurismático), o encontrar posibles complicaciones como la presencia de fugas o aumento del tamaño del saco.⁶ Inicialmente se realizaba una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste intravenoso a los 1, 6 y 12 meses y luego cada año posimplante, pero debido a la irradiación y nefrotoxicidad se modificó con iguales resultados favorables por un esquema de TAC a los 30 días del posoperatorio y si el resultado es satisfactorio se continúa con seguimiento ecográfico con la misma frecuencia estipulada.⁶⁻⁸ En caso de identificarse alguna anomalía o complicación se indicará nuevamente angiotac.⁶⁻⁸ La endofuga es una complicación inherente a la reparación endovascular, fue descrita por primera vez por White y col. en 1996 y consiste en la persistencia del flujo arterial dentro del saco aneurismático debido a una exclusión incompleta del AAA de la circulación arterial después del implante de la endoprótesis, causando la presurización del saco aneurismático y por lo tanto generando un riesgo de rotura.^{3,5,9}

Dentro de la clasificación, de acuerdo con el tiempo de aparición, se describen: perioperatoria si aparece en las primeras 24 horas, temprana o primaria si ocurre en 90 días luego de la intervención, y secundaria o tardía cuando es mayor de 90 días después de una implantación exitosa.¹⁰ Sin embargo, la clasificación universal es la descrita por White y col. con sus diferentes ajustes, la cual se divide en cinco categorías de acuerdo con el mecanismo etiológico.^{3,5-7,9}

La incidencia de las endofugas es entre 10 y 50% de los casos en que se realiza el tratamiento endovascular, y su diagnóstico es fácil mediante la vigilancia clínica e imagenológica.⁸ Las endofugas con mayor riesgo potencial de rotura son las categorías I y III, sin embargo la que se presenta con más frecuencia y de diagnóstico más complicado es el tipo II.^{5,6,11,12} Por lo anterior es de gran

importancia seguir el protocolo de evaluación periódica del diámetro del saco aneurismático, la integridad de la prótesis tanto en su estabilidad y permeabilidad con el fin de lograr la detección temprana de complicaciones para un tratamiento oportuno y correcto.⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 77 años de edad de sexo masculino, con peso de 80 k y estatura de 1.68 cm. Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, angioplastia coronaria transluminal percutánea + stent en la descendente anterior realizada hace 7 años, implantes de endoprótesis de aorta abdominal infrarrenal y de arterias ilíacas derecha e izquierda, y angioplastia con balón de arterias ilíacas derecha e izquierda 7 años antes. El paciente llega al servicio de urgencias del hospital de Calarcá por episodio de síncope asociado con relajación de esfínter urinario. Al examen físico se encuentra consciente, tensión arterial 66/44 mm Hg, frecuencia cardíaca 47 lpm, glucometría 226 mg/dl, por lo que deciden iniciar reanimación hídrica, aplicación de siete unidades de insulina y remisión al hospital San Juan de Dios de Armenia por sospecha de aneurisma abdominal roto.

En el hospital de Armenia se recibe paciente orientado, alerta, consciente, con cifras tensionales con tendencia a la hipotensión en 90/50 mm Hg, frecuencia cardíaca 55 lpm y examen físico sin hallazgos anómalos. Posteriormente el paciente presenta descompensación hemodinámica, hipotensión, diaforesis y dolor abdominal de inicio súbito por lo que se decide comunicar al cirujano vascular de turno por sus antecedentes y se solicita angiografía, indicado por el especialista la cual reportó: aorta abdominal a nivel del origen del tronco celiaco mide 25 mm de diámetro transversal y 21 mm antero-posterior. Se identifica la presencia de stent que se sitúa desde el nivel de la arteria renal del lado derecho con aparentes celdas cerradas, esta se distribuye hasta el aspecto anterior de la aorta que está bifurcada de manera que en la región proximal la luz verdadera va a través del stent, mientras a nivel distal hay luz verdadera y extensa área de dilatación de la aorta distal. En el lado derecho está protegida con stent, se extiende a la ilíaca común proximal mientras en el lado izquierdo termina en dilatación aneurismática. Ambas ilíacas comunes muestran extensas placas calcificadas al igual que las femorales comunes, llama la atención la extensa lesión hipodensa, heterogénea que rodea la aorta abdominal donde está dilatada desde las 12 hasta las 17 horas, lo que configura gran efecto de masa que llega hasta el nivel pararrenal donde ocasiona desplazamiento anterior del riñón, estando muy irregular la grasa en los espacios pararrenales posterior y anterior. Incluso llama la atención observar hipodensidad hacia el aspecto medial del psoas de este lado. Esta lesión se extiende hacia la fosa pélvica configurando efecto de masa sobre estructuras vasculares (**figura 1 A y B.**)



Figura 1. A. Dilatación aneurismática que mide 25 mm de diámetro transversal por 21 mm antero-posterior. B. Se identifica la presencia de stent en porción distal de aorta abdominal el cual se extiende a la ilíaca común proximal e ilíacas derecha e izquierda, en esta última observándose dilatación aneurismática. Además, se muestran extensas placas calcificadas en ambas ilíacas.



Figura 2. A. Dilatación aneurismática abdominal rota disecada con endofuga tipo IB a nivel de la endoprótesis de aorta abdominal con trombos en su interior. B. Implante de prótesis bifurcada de 20 x 10 cm y saco aneurismático.

Se traslada al paciente a sala de cirugía y dentro de los hallazgos quirúrgicos se describe aneurisma abdominal roto y endofuga tipo IB a nivel de la endoprótesis de aorta abdominal (**figura 2 A y B.**), choque hipovolémico con presencia de hematoma retroperitoneal de aproximadamente 3000 cc. Se coloca clamp en la aorta infrarrenal controlando la hemorragia masiva. Se disecan las arterias ilíacas común, externas e hipogástricas y se anticoagula con heparina 5000 UI. Se abre el aneurisma, se retiran trombos y el implante de prótesis bifurcada de 20 x 10 cm, procediendo a la anastomosis término terminal con prolene 3-0 y término lateral en ilíacas con prolene 4-0, se liberan los clamps y se revisa el sangrado, dejándose empaquetado y con bolsa de peritoneostomía. Se traslada a UCI con doble soporte vasopresor, pero el paciente entra en paro cardiorrespiratorio sin adecuada respuesta a maniobras de reanimación y fallece.

DISCUSIÓN

El propósito del tratamiento de las aneurismas de la aorta abdominal (AAA) es prevenir su ruptura, si es por vía quirúrgica lo que se busca es resecarlo y reemplazar la aorta con un injerto, y por la vía endovascular lo que se quiere es excluir el aneurisma de la circulación sistémica.¹³ Esta última técnica desde su aparición en los años noventa, se ha convertido en la de elección, siendo superior en términos de disminución de la morbimortalidad, en recuperación precoz con respecto a la cirugía convencional y de gran beneficio para el paciente de alto riesgo quirúrgico.¹⁴⁻¹⁸

La indicación de la reparación aneurismática por vía endovascular o abierta, de acuerdo con las directrices actuales de la AHA, tienen la misma recomendación y su elección no solo depende de las características inherentes del paciente y de las preferencias del médico, sino también obedece a la anatomía arterial.¹³ Para el tratamiento endovascular convencional se debe tener en cuenta que el AAA debe tener un cuello infrarrenal, es decir, el área que va desde las arterias renales al comienzo del aneurisma.¹⁹⁻²¹ No obstante, cuando se implementa la técnica endovascular convencional se recomienda que las medidas requieren de un cuello mayor de 15 mm de largo y menor de 28 mm, ya que las alteraciones en el diámetro del cuello se han asociado con persistencia del flujo sanguíneo dentro del saco aneurismático y no en el lumen protésico, clasificándose como endofuga tipo IA.^{15, 19-22} De igual forma, para las arterias ilíacas también se requiere de planificación preoperatoria de las mediciones del diámetro y longitud, para la adecuada elección de la endoprótesis y así garantizar un sellado distal permanente.^{6, 23, 24}

Respecto al caso del paciente, la tomografía abdominal contrastada reportó un aneurisma abdominal infrarrenal cuyos diámetros anteroposterior y transversal son de 61 mm, con trombo mural en su pared anterior y una pequeña luz de 42 mm, continuando la dilatación hasta las ilíacas primitivas. Por ecografía se reportó una longitud de 85 mm. De acuerdo con lo anterior, el paciente se encontraba en alto riesgo de un sellado inadecuado en los sitios de unión de la endoprótesis, con riesgo de complicación de fuga y de presurización del saco aneurismático. Posterior al reparo endovascular de un aneurisma, como se mencionó antes, se debe realizar un seguimiento clínico e imagenológico para evaluar el estado de la reparación aneurismática y las posibles complicaciones. La prueba ideal para la monitorización debe valorar diámetro máximo del aneurisma, el volumen, detección y clasificación de las endofugas, así como los defectos en la endoprótesis (trombosis, estenosis).⁶

En la actualidad el ecodoppler se utiliza para la detección de endofugas el cual tiene una especificidad alta de 89-97%, con baja sensibilidad para la detección de endofugas, pero ayuda a valorar la dirección del flujo de las endofugas que no es fácil de evaluar con angiotac. Este último es el patrón de referencia por su sensibilidad y especificidad cercana al

100% para la medición del diámetro del aneurisma, y de 92 y 90% para detectar endofugas. Se inició con un TAC posoperatorio y se continuó con evaluaciones ecográficas y en caso de detectar anomalías se utilizaría un angiotac.¹¹

En el caso informado no está documentado el monitoreo al mes ni a los 6 meses, solo tiene un control a los 8 meses del reparo endovascular, seguido de un TAC de control a los cuatro años del procedimiento, el cual reporta dimensiones de 85 a 90 mm, sin especificar si las magnitudes se refieren al diámetro o la longitud, para inferir si existe un cambio del tamaño o no. El último control ecográfico a los seis años del procedimiento reporta un crecimiento del tercio distal de la aorta hasta la bifurcación con compromiso de las arterias ilíacas, por lo cual recomiendan hacer angiotac que no se realizó, el cual hubiese sido útil para haber detectado alguna migración de la prótesis por cambio en la forma de la aorta. Un año después durante el ingreso al servicio de urgencias del Hospital San Juan de Dios de Armenia, el angiotac identificó endofuga IB y se indicó manejo quirúrgico de urgencia por peligro de ruptura inminente. La reparación endovascular tiene tasas de reintervención por complicaciones de 30%, de ellas solo 5% requieren manejo quirúrgico, los cuales están relacionadas con infección, trombosis o migración de la prótesis y endofugas con crecimiento del saco aneurismático.¹²

El registro Eurostar, dio los primeros aportes de la exclusión incompleta del aneurisma aórtico de la circulación arterial tras una reparación endovascular oscilando entre 10 y 50%, a través de un estudio de más de dos mil pacientes (1996). Se reportaron como factores de riesgo de endofuga el sexo femenino, edad mayor de 75 años, diámetro del aneurisma mayor de 60 mm, el tabaquismo, la hipertensión arterial y el sobrepeso. Los parámetros anatómicos relacionados fueron el aumento del diámetro, angulación del cuello, volumen del trombo, longitud y permeabilidad de la mesentérica inferior, siendo esto un riesgo mayor en las endofugas tipo I y III.²² El manejo de las endofugas puede ir desde la observación, inyección de trombina, ligadura de ramas, dispositivos endovasculares y por último la conversión del procedimiento endovascular a uno abdominal aórtico abierto.^{4, 11, 13}

La reintervención quirúrgica puede ser temprana en los primeros 30 días del posoperatorio, relacionada con complicaciones intraoperatorias o tardía después de 30 días cuya causa principal corresponde a las fugas.^{12, 13} En el estudio Eurostar el riesgo de conversión por año a cirugía abierta es de 2.1%.¹³ El procedimiento quirúrgico de retiro de una endoprótesis es complejo y requiere de las habilidades del cirujano vascular, ya que se enfrenta a un riesgo alto de sangrado por la inflamación periaórtica, con un riesgo elevado de lesión vascular de la aorta y sus ramas.¹³ En estos procedimientos la mortalidad es más alta que en la cirugía electiva endovascular o convencional primaria.¹³

Con respecto al caso clínico, el paciente desde el inicio se encontraba en alto riesgo quirúrgico y de presentación de complicaciones, de acuerdo con el registro de Eurostar. Las comorbilidades y las características anatómicas del aneurisma, sumadas al seguimiento discontinuo del estado de su prótesis vascular, llevó a que requiriera una intervención quirúrgica y en esta oportunidad la conversión de un procedimiento endovascular a cirugía abierta, en donde el riesgo de complicaciones y mortalidad es mayor.

CONCLUSIÓN

La reparación endovascular como técnica para el manejo de las AAA ha tenido gran importancia por sus ventajas en los pacientes categorizados con alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, la posibilidad de complicaciones por la exclusión incompleta de flujo sanguíneo al saco aneurismático puede ser causa de reintervención y de conversión de cirugía endovascular a una abierta convencional, aumentando el riesgo de mortalidad. Por tal razón es de gran importancia realizar el seguimiento y monitorización de la reparación endovascular, para realizar cirugías tempranas y disminuir la posibilidad de reintervenciones y de morbimortalidad. De igual forma es decisiva la capacitación de los cirujanos con las nuevas técnicas y habilidades del manejo de la endoprótesis, así como de las instituciones de salud para adquirir los nuevos dispositivos que disminuyen las complicaciones.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la dependencia de Docencia Servicio del Hospital Universitario del Quindío San Juan de Dios, por la motivación y apoyo permanente hacia la investigación y educación médica continuada.

REFERENCIAS

- Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(5):312-9. *Rev Esp Cardiol*.
- Rostagno R, Cesáreo V, Peralta O, Domenech A, Bracco D, García Mónaco R. Endoprótesis fenestrada para el tratamiento del aneurisma de la aorta abdominal: primer caso en la Argentina. *Rev Hosp Ital BAires*. 2007;27(1):29-33.
- Ferreira LM, Escordamaglia S, Allende JN, Roseberg J, Ingino C, La Mura AR. Endovascular repair of type IV thoracoabdominal aneurysms. *Argentine Journal of Cardiology*. 2012;80(5):372-4.
- Agostino S, Souto R, Beigelman R. Endofuga: complicación del tratamiento endovascular del aneurisma de la aorta abdominal. *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:380.
- Baez J, Bettiana Cura A, Figueroa A, Paulazo C, Castro Pizarro R, García Brasca D, et al. Incidencia y factores de riesgo de endofugas en el tratamiento endovascular de los aneurismas aórticos. *Revista Facultad de Ciencias Medicas*. 2013;70(1):19-22.
- Silverstein MD, Pitts SR, Chaikof EL, Ballard DJ. Abdominal aortic aneurysm (AAA): cost-effectiveness of screening, surveillance of intermediate-sized AAA, and management of symptomatic AAA. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(4):345-67. Epub 2005/10/28.
- Castillo S, Colmenarez H, Núñez V, Chacón C, Madera G, Flores I, et al. Hallazgos clínicos y complicaciones de pacientes con aneurisma de aorta abdominal tratados con endoprótesis aórtica. *REC-Online*. 2015;1(1).
- García LF, Morales C. H. Reporte de un caso de endofuga tipo IB de AAA infrarrenal con presentación y corrección tardía. *Rev Colombiana de Cirugía Vascul*. 2012;12(2):49-53.
- Mendiz O, Lev G. Tratamiento endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal. *PROSAC*. 2013(1):55-76.
- Chuter TA. Fenestrated and branched stent-grafts for thoracoabdominal, pararenal and juxtarenal aortic aneurysm repair. *Seminars in vascular surgery*. 2007;20(2):90-6. Epub 2007/06/21.
- Ortiz-Monzón E, Gómez-Palónés F, Blanes-Mompó JI, Martínez-Perelló I, Crespo-Moreno I, Martínez-Meléndez S. Complicaciones y resultados de las endoprótesis en el tratamiento de los aneurismas de aorta abdominal. *Angiología*. 2001;53(3):168-92.
- Baquer-Miravete M, Estallo-Laliena L, Rodríguez-González L, Vega de Céniga M, Gómez R, Salazar A, et al. Complicaciones relacionadas con el injerto tras una reparación abierta de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. *Angiología*. 2005;57(6):465-71.
- Novo Martínez GM, Fernández Samos R, Santos Alcántara E, Rodríguez López I, Zorita Calvo A. Explante quirúrgico de endoprótesis aórtica tras endofuga de tipo II persistente. *Angiología*. 2018;70(1):41-3.
- Jiménez CE, Correa JR, Burgos R. Conversión tardía de una endoprótesis aórtica a cirugía abierta: ¿se debe extraer toda la endoprótesis? *Rev Colomb Cir*. 2013;28(1):48-53.
- Spanos K, Tsimparis N, Larena-Avellaneda A, Giannoukas AD, Debus SE, Kolbel T. Systematic review of laparoscopic ligation of inferior mesenteric artery for the treatment of type II endoleak after endovascular aortic aneurysm repair. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(6):1878-84. Epub 2017/08/22.
- Lee JH, Kim EJ, Choi JH. Delayed Type III Endoleak Caused by Fabric Erosion after Endovascular Repair of an Abdominal Aortic Aneurysm. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;50(4):291-4. Epub 2017/08/11.
- Schmidt LR, Lechón-Saz JA, Esteban-Gracia C, Martorell-Lossius A, Lisboa-Sabater C, Lerma-Roig R, et al. Tratamiento combinado

- abierto y endovascular de aneurismas anastomóticos postinjerto bifurcado aortobifemoral. *Angiología*. 2002;54(5):402-8.
18. Camacho J, Arroyo F, Barrera G, Caicedo V, Espinel C, Fominaya R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del aneurisma de aorta abdominal Infrarenal. *Asociación Colombiana de angiología y cirugía vascular*. *Rev Col Cir Vasc*. 2008;5:12-3.
 19. Moulakakis KG, Mylonas SN, Avgerinos E, Papapetrou A, Kakisis JD, Brountzos EN, et al. The chimney graft technique for preserving visceral vessels during endovascular treatment of aortic pathologies. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(5):1497-503. Epub 2012/01/13.
 20. Curiel Balsera E, García Rodríguez F, Mora Ordóñez J, Salguero Piedras M, Benítez Lozano JA. Múltiples complicaciones tras endoprótesis aórtica *MEDICRIT*. 2006;3(5):122-6.
 21. Hashimoto T, Kato N, Tokui T, Miyake Y, Nasu M, Nakajima K, et al. Parallel placement of Excluder legs for treatment of type IIIb endoleaks caused by fabric tear after endovascular aneurysm repair. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(4):1285-9. Epub 2017/07/15.
 22. Herman CR, Charbonneau P, Hongku K, Dubois L, Hossain S, Lee K, et al. Any nonadherence to instructions for use predicts graft-related adverse events in patients undergoing elective endovascular aneurysm repair. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(1):126-33. Epub 2017/08/02.
 23. Muhs BE, Verhoeven EL, Zeebregts CJ, Tielliu IF, Prins TR, Verhagen HJ, et al. Mid-term results of endovascular aneurysm repair with branched and fenestrated endografts. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(1):9-15. Epub 2006/07/11.
 24. Gutiérrez-Julián JM, Zanabili Al-Sibbai AA. Endofugas tipo II tras tratamiento endovascular de los aneurismas de aorta abdominal: incidencia, factores predisponentes, pruebas diagnósticas, indicaciones y alternativas terapéuticas. *Angiología*. 2009;61(4):195-204.



David Emmanuel Vides San Juan



☀ Julio 21 de 1982 † Septiembre 14 de 2019

Doctor en educación y sociedad de la Universidad de la Salle, magíster en filosofía latinoamericana de la Universidad Santo Tomás y licenciado en educación con especialidad en estudios religiosos de la Universidad de la Salle. Un ser humano maravilloso, brillante y comprometido con la educación del país. Se desempeñó como profesor, tutor y jurado de trabajos de grado de la especialización en docencia universitaria, lo que le permitió realizar aportes rigurosos en el ámbito epistémico y axiológico al proceso de renovación del registro calificado de la especialización en docencia universitaria, a la creación de la maestría en educación y desarrollo social, así como al fortalecimiento de la formación social humanística desde las apuestas de la investigación formativa. Sus aportes estarán grabados en las futuras generaciones de los egresados de la FUCS.

Un hombre decente, íntegro, pero disruptivo y atrevido, convencido que la formación académica y el actuar ético son el camino para la reivindicación de los derechos y la dignidad humana en el marco de lo multidiverso. Sus decisiones académicas, laborales y afectivas subvirtieron los órdenes sociales preestablecidos y lo convirtieron en un hombre adelantado para su tiempo y en un modelo para seguir para aquellos que creemos en el amor y la vida en todas sus manifestaciones como una alternativa para devolver la fe y la esperanza. Su temprana partida del mundo de la vida nos entristece profundamente, pero nos brinda una oportunidad para pensarnos frente al compromiso que tenemos con esta sociedad y la responsabilidad de ser felices. Finalmente, quiero dar gracias a don Rafael, a la señora María, a Carmen, Ángela, Manuel, María Inés y a Alexander Pinzón, por haber cuidado y hecho feliz a nuestro gran David.

Con sentimientos de profundo respeto y admiración.

Mario Ernesto Morales Martínez

*Director de la especialización en docencia universitaria.
Director del núcleo social, humanístico y electivo. FUCS*

¡ESTAMOS ACREDITADOS INSTITUCIONALMENTE EN ALTA CALIDAD!

Nuestro compromiso con la educación en salud,
hoy es reconocido por el Ministerio de
Educación Nacional.

La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS,
se suma al grupo de excelencia y prestigio del que ya hacen
parte sus instituciones hermanas, el Hospital de San José y el
Hospital Infantil Universitario de San José.

— *Resolución 013601 del 9 de diciembre del 2019.* —



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS

Vigilada Mineducación



Convocatorias internas

para el perfeccionamiento y publicación de manuscritos científicos



Objetivo

Fortalecer el desarrollo de los grupos de investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS a través de la financiación del proceso de edición, traducción y publicación de artículos científicos de calidad.

Dirigido a

Docentes vinculados a la FUCS con contrato laboral, que integren uno o más grupos de investigación que cuenten con aval institucional.

Actividades a financiar

- Corrección de estilo.
- Traducción de español a inglés.
- Costos de publicación: solo para artículos aceptados en revistas incluidas en las bases bibliográficas ISI Web of Knowledge o SCOPUS.

Cronograma

La convocatoria interna para el perfeccionamiento y publicación de manuscritos científicos **estará abierta de forma permanente durante el año 2020**

Actividad	Fecha
Apertura de la convocatoria	Lunes 10 de febrero de 2020
Cierre de la convocatoria	Viernes 27 de noviembre de 2020 – 4:00 p.m.

División de Investigaciones

Teléfono: 353 8100 ext: 3552

E-mail: convocatorias.internas@fucsalud.edu.co

Link: Investigación - Convocatorias internas

www.fucsalud.edu.co



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS

Vigilada Mineducación



Resolución 013601 del 9 de diciembre del 2019

Convocatorias internas Movilidad



Objetivo

Fortalecer el desarrollo de los grupos y semilleros de investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS apoyando la presentación de **resultados de investigación** en eventos nacionales e internacionales que permita consolidar la visibilidad institucional y generar posibilidades de intercambio de conocimiento.

Modalidades

Las modalidades se basan en el tipo de evento (nacional o internacional) y en el formato aprobado (presentación oral o póster) para presentación de resultados finales o parciales del proceso de investigación.

Movilidad de docentes

Dirigida a docentes de la FUCS, vinculados a uno o más grupos de investigación avalados institucionalmente.

Modalidades y monto máximo

- ✓ Modalidad nacional - póster
\$ 1.800.000
- ✓ Modalidad nacional - presentación oral
\$ 3.350.000
- ✓ Modalidad internacional - póster
\$ 3.800.000
- ✓ Modalidad internacional - presentación oral
\$ 5.850.000

Movilidad de semilleros

Dirigida a estudiantes de la FUCS, vinculados a uno o más semilleros de investigación avalados institucionalmente.

Modalidades y monto máximo

- ✓ Modalidad nacional - póster
\$ 1.100.000
- ✓ Modalidad nacional - presentación oral
\$ 1.650.000
- ✓ Modalidad internacional - póster
\$ 2.200.000
- ✓ Modalidad internacional - presentación oral
\$ 2.750.000

*Los recursos están destinados al financiamiento de inscripción, alojamiento y tiquetes

Las convocatorias internas de movilidad de docentes y de semilleros estará abierta de forma permanente durante el año 2020:

Apertura de la convocatoria

Lunes 10 de enero de 2020

Cierre de la convocatoria

Viernes 27 de noviembre de 2020 - 4:00 p.m.

Mayor información:

División de Investigaciones
E-mail: convocatorias.internas@fucsalud.edu.co
Teléfono: 353 81 00 ext: 3552
Link: Investigación - Convocatorias internas

www.fucsalud.edu.co



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUCS
Vigilada Mineducación



Resolución 013601 del 9 de diciembre del 2019

